

Justus-Liebig-Universität Gießen

**Untersuchung der cerebellären
und hippocampalen Aktivierungsmuster bei der
differentiellen Lidschlagkonditionierung
mittels Magnetoencephalographie
und funktioneller Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie

Fachbereich Psychologie

vorgelegt von

Caroline Achenbach

aus Darmstadt

2004

Gutachter: Prof. Dr. Dieter Vaitl
Priv.-Doz. Dr. Peter Kirsch

Untersuchung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster bei der differentiellen Lidschlagkonditionierung mittels Magnetoencephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie. Die vorliegende Arbeit untersucht die Unterschiede in den cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmustern bei der klassischen Lidschlagkonditionierung in Abhängigkeit des Paradigmas und der CS-Art. Jeweils 30 gesunde Probanden bekamen eine differentielle Spuren- bzw. eine differentielle verzögerte Konditionierung dargeboten. Analysiert wurden die Latenz und die Ausprägung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster, anhand von Magnetoencephalographie (MEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). CS-Art und Paradigma üben den Daten nach keinen Einfluss auf die Latenz der cerebellären und hippocampalen Aktivierung aus. Auf die Darbietung des CS+ in der Akquisition zeigte sich in den fMRT-Daten ein Hinweis auf eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung als auf die Darbietung des CS-. Die Untersuchung des Einflusses des Paradigmas erbrachte eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei den Probanden der verzögerten Konditionierung und eine im Trend stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung bei den Probanden der Spurenkonditionierung. Desweiteren zeigte sich unerwarteterweise ein Einfluss der Kontingenzerkennung auf das Erlernen der CR in beiden Konditionierungsgruppen. Die verschiedenen Funktionen von Cerebellum und Hippocampus werden diesbezüglich diskutiert. Die vorliegende Arbeit wird als ein wichtiger Schritt in der Zusammenschau von MEG- und fMRT-Ergebnissen bei der Erforschung der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden neuronalen Prozesse betrachtet.

Investigation of cerebellar and hippocampal activation during differential eye-blink conditioning using Magnetoencephalography and functional Magnetic Resonance Imaging. In this investigation the response of cerebellar and hippocampal activity during differential eye-blink conditioning was studied in 60 healthy subjects. Half of the subjects received their eye-blink conditioning during Magnetoencephalography (MEG), the other half during functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). In each group half of the subjects received delay conditioning, while the other half received trace conditioning. For a better understanding of the learning effects, a differential paradigm was used which enabled the comparison between stimuli that were followed by a UCS and stimuli that were not followed by a UCS. Using MEG and fMRI the temporal as well as the spatial components in cerebellar and hippocampal activity during classical eye-blink conditioning are compared.

The data show that cerebellar latency was unaffected by the two kinds of CS presented. However, in the fMRI-group CS+ presentation during acquisition was followed by a more profound cerebellar activity than presentation of the CS-. Comparing the conditioning groups revealed a stronger cerebellar activity in subjects receiving the delay conditioning and a non-significant stronger hippocampal activity for subjects belonging to the trace conditioning group. Surprisingly, in both conditioning groups learning the CR seemed to be dependent on understanding the CS+-UCS-contingency. In this context the different cerebellar and hippocampal functions are discussed. The results are viewed as a promising step in putting together MEG and fMRI results for the study of the neural processes during classical eye-blink conditioning.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Vorwort

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes mit dem Titel: Magnetoencephalographische Untersuchung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster bei der Lidschlagkonditionierung: Einflüsse des spezifischen experimentellen Paradigmas (KI 576/4-1). Antragsteller war Dr.phil.Peter Kirsch, Abteilung für Klinische und Physiologische Psychologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Studien wurden in Kooperation mit der Abteilung Biomagnetismus der Neurologischen Universitätsklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und dem 'Bender Institute of Neuroimaging' in Gießen durchgeführt.

Viele Menschen waren an den beiden 'Erhebungsorten' in Heidelberg und Gießen an dem Entstehen dieser Arbeit maßgeblich beteiligt. Hierzu gehören zum einen die MitarbeiterInnen und DoktorandenkollegInnen des MEG-Labors Steffen Ritter, Rainer Roth, Miriam Röhrig, Dr.Karsten Höchstetter, Dr.Peter Schneider, Dr.Norman Sieroka, Anita Kult, Esther Tauberschmidt, Barbara Burghardt, Dr.Alexander Gutschalk, Regina Weisser, Heide Rogatzki, Heike Wegener und Andreas Sparschuh, ohne deren fachliche, moralische und vor allem geduldige Unterstützung diese Arbeit keine Zukunft gehabt hätte. Mathias Heinzmann unterstützte mich zuverlässig im Rahmen seiner HIWI-Tätigkeit bei der zum Teil kniffligen und langwierigen Auswertung der EOG- und MEG-Daten. Immer freundlich und hilfsbereit zeigten sich die MitarbeiterInnen des BESA, wenn ich mit der Software mal wieder auf Kriegsfuss stand - hierfür möchte ich ihnen, Dr.Harald Bornfleth, Dr.Nicole Ille und Dieter Weckesser, danken.

Mein herzlicher Dank gilt auch dem Leiter des MEG-Labors in Heidelberg, Dr.André Rupp, der mich vertrauensvoll im Labor schalten und walten ließ und immer wieder Interesse an dem Fortkommen der Arbeit zeigte. Prof.Dr.Michael Scherg war zu der Kooperation bereit, die diese Studie erst ermöglichte, daher möchte ich auch ihm an dieser Stelle danken.

Bedanken möchte ich mich zum anderen bei den Gießener Kollegen, Carlo Blecker, PD Dr.Rudolf Stark, PD Dr.Gebhard Sammer, Dr.Bertram Walter, Dr.Mark Zimmermann, Axel Schäfer und Ingo Filsinger, die mich offen und freundlich in ihren Forscherkreis aufnahmen und mir bei Schwierigkeiten, sei es im Umgang mit den technischen Gerätschaften oder beim Finden der Utensilien zum Kaffeekochen, zur Seite standen. Katharina Tabbert

bot mir eine vorübergehende Unterkunft und stand manchen Morgen zu früher Stunde auf, um mich bei der fMRT-Datenerhebung zu unterstützen - ich weiss ihren Einsatz sehr zu schätzen. Mein besonderer Dank gilt zudem Prof.Dr.Dieter Vaitl, der bereit war, diese Arbeit zu betreuen und seine Zustimmung zu der fMRT-Datenerhebung gab.

Für Korrekturlesen und Anbringen von Änderungsvorschlägen danke ich sehr herzlich Anja Schröder-Braun und Dorothee Ivemeyer. Dr.Susanna Re befand sich in weiten Teilen der Arbeit in einer ähnlichen Lage - viele Hochs und (Motivation-)Tiefs haben wir so gemeinsam durchgestanden.

Viele weitere Menschen, allen voran meine Familie, hörten sich meine zuweilen häufigen Klagen ohne Murren an und hielten mich durch aufmunternde Worte und unermüdlichen Ansporn bei der Stange - ihre Namen aufzuführen, würde den Rahmen sprengen. Ich danke aber auch ihnen.

PD Dr.Peter Kirsch schenkte mir das Vertrauen, die Organisation und Durchführung dieser Arbeit zu übernehmen. Mit Rat und Tat stand er mir zur Seite, wenn es mal wieder irgendwo klemmte; seine Zuversicht hat einen entscheidenden Beitrag am Gelingen dieser Arbeit beigetragen - Dankeschön!

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Neurophysiologische Grundlagen	5
1.1 Aufbau und Funktion von Nervenzellen	5
1.2 Das postsynaptische Potential	7
1.2.1 Langzeitpotenzierung	9
1.2.2 Langzeitdepression	11
1.3 Das Prinzip der neuronalen Plastizität	11
2 Konditionierung des klassischen Lidschlagreflexes	13
2.1 Lernen und Gedächtnis: Eine Einführung	13
2.2 Die klassische Konditionierung	18
2.2.1 Die klassische Lidschlagkonditionierung	23
2.2.2 Erkenntnisse aus der Tierforschung	26
2.2.3 Lidschlagkonditionierung beim Menschen	34
2.2.4 Die differentielle (Lidschlag-)Konditionierung	37
2.3 Zusammenfassung	40
3 Mechanismen assoziativen Lernens und beteiligte Gehirnstrukturen	43
3.1 Physiologische Grundlagen der klassischen Konditionierung	43
3.2 Prozedurales Lernen im Cerebellum	44
3.2.1 Morphologie des Cerebellums	45

3.2.2	Lernen durch Langzeitdepression	47
3.3	Deklaratives Lernen im Hippocampus	51
3.3.1	Morphologie des Hippocampus'	52
3.3.2	Lernen durch Langzeitpotenzierung	52
4	Erfassung von Gehirnaktivität durch bildgebende Verfahren	55
4.1	Magnetoencephalographie	56
4.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	58
5	Darstellung der Fragestellungen	61
6	Allgemeine Angaben zu beiden Studien	65
6.1	Darstellung des Untersuchungsparadigmas	65
6.2	Vorbereitung der Probanden	69
6.3	Befragung zur Kontingenzerkennung	69
6.4	Auswertung der CRs	70
7	Studie 1: Methoden	73
7.1	Beschreibung von Untersuchungsdesign, Stichprobe und Durchführung der Studie	73
7.2	Technische Daten des Magnetoencephalographen	75
7.3	Auswertung der EOG-Daten	75
7.4	Auswertung der MEG-Daten	75
8	Studie 1: Ergebnisse	79
8.1	Kontingenzerkennung und CRs	79
8.1.1	Analyse der Angaben zur Kontingenzerkennung	79
8.1.2	Analyse der CRs	79
8.2	Analyse der Latenz	82
8.2.1	Einfluss des CS auf die Latenz der cerebellären Aktivierung	83

8.2.2	Einfluss des Paradigmas auf die Latenz der cerebellären und hippocampalen Aktivierung	83
8.3	Analyse der Amplitude	85
8.3.1	Einfluss des CS auf die Amplitude der cerebellären Aktivierung	85
8.3.2	Einfluss des Paradigmas auf die Amplitude der cerebellären und hippocampalen Aktivierung	86
9	Studie 1: Diskussion der Ergebnisse	91
10	Studie 2: Methoden	105
10.1	Beschreibung von Untersuchungsdesign, Stichprobe und Durchführung der Studie	105
10.2	Technische Daten des Magnetresonanztomographen	106
10.3	Auswertung der EOG-Daten	107
10.4	Auswertung der fMRT-Daten	107
11	Studie 2: Ergebnisse	111
11.1	Kontingenzerkennung und CRs	111
11.1.1	Analyse der Angaben zur Kontingenzerkennung	111
11.1.2	Analyse der CRs	111
11.2	Analyse der funktionellen Gehirnaktivierung	114
11.2.1	Analyse der cerebellären Aktivierung	114
11.2.2	Analyse der hippocampalen Aktivierung	119
12	Studie 2: Diskussion der Ergebnisse	125
13	Diskussion der Ergebnisse der beiden Studien	133
14	Zusammenfassung und Ausblick	143
	Literaturverzeichnis	145
	Anhang	159

Abbildungsverzeichnis

1.1	Darstellung einer Nervenzelle	6
1.2	Potentialverteilung an einer Pyramidenzelle	9
2.1	Histogramm cerebellärer Aktivierung	25
2.2	Modell für die zeitliche Diskrimination im Cerebellum	29
2.3	Histogramm der hippocampalen Aktivierung	33
3.1	Lokalisation des Cerebellums	45
3.2	Darstellung einer Purkinje-Zelle von 1837	47
3.3	Darstellung einer Purkinje-Zelle	47
3.4	Modell der Informationsverarbeitung bei der Lidschlagkonditionierung . .	48
3.5	Lokalisation des Hippocampus'	51
3.6	Faserzüge des Hippocampus'	53
6.1	Verlauf von Spuren- und verzögerter Konditionierung	66
6.2	Abbildung des CS+	67
6.3	Abbildung des CS−	68
6.4	Beispiel durchschnittlicher Lidschlussreaktionen auf die Darbietung der Stimuli.	70
7.1	Darstellung des Untersuchungsaufbaus von Studie 1	74
7.2	Lokalisation der cerebellären und hippocampalen Quellen in Studie 1 . . .	77
8.1	Darstellung der Interaktion Untersuchungsphase x CS-Art x Kontingenzerkennung in Studie 1	81

8.2	Darstellung des Trends zur Interaktion CS-Art x Paradigma in Studie 1	81
8.3	Darstellung des Trends zur Interaktion Kontingenzerkennung x Paradigma in Studie 1	81
8.4	Darstellung des Haupteffekts von Struktur und Seite in Studie 1	84
8.5	Darstellung der Interaktion Untersuchungsphase x Struktur in Studie 1	84
8.6	Veranschaulichung der durchschnittlichen Aktivierungsmuster in Studie 1	84
8.7	Darstellung des Haupteffekts der Untersuchungsphase bezüglich der cerebellären Aktivierung in Studie 1	86
8.8	Darstellung des Haupteffekts der Struktur in Studie 1	86
8.9	Darstellung des Haupteffekts der Kontingenzerkennung in Studie 1	88
8.10	Veranschaulichung der durchschnittlichen cerebellären und hippocampalen Aktivierung der ‘Erkenner’ von Studie 1	88
8.11	Veranschaulichung der durchschnittlichen cerebellären und hippocampalen Aktivierung der ‘Nichterkenner’ von Studie 1	89
8.12	Darstellung des Trends zur Interaktion Struktur x Paradigma bei den ‘Erkennern’ von Studie 1	90
10.1	Darstellung des Untersuchungsaufbaus von Studie 2	106
10.2	Beispiel der EOG-Aktivität eines Probanden von Studie 2	108
11.1	Darstellung der Interaktion Untersuchungsphase x Kontingenzerkennung in Studie 2	113
11.2	Darstellung der Interaktion Untersuchungsphase x CS-Art in Studie 2	113
11.3	Darstellung der Interaktion Untersuchungsphase x Paradigma in Studie 2	113
11.4	Vergleich der Aktivierung bei Darbietung von CS+ und CS– in Region IV/V in Studie 2	115
11.5	Vergleich der Aktivierung bei Darbietung von CS+ und CS– über alle Gehirnregionen in Studie 2	116
11.6	Vergleich der cerebellären Aktivierung zwischen verzögerter Konditionierung und Spurenkonditionierung in Studie 2	117
11.7	Vergleich der hippocampalen Aktivierung zwischen ‘Erkennen’ und ‘Nichterkennen’ in Studie 2	121

Tabellenverzeichnis

6.1	Darstellung des Untersuchungsdesigns	68
8.1	Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs bei Darbietung der einzelnen Stimuli in Studie 1	80
8.2	Angaben über die durchschnittliche Varianzaufklärung bei Darbietung der einzelnen Stimuli in Studie 1	82
11.1	Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs bei Darbietung der einzelnen Stimuli in Studie 2	112
14.1	Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs für die Probanden beider Studien	159
14.2	Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs für die Probanden beider Studien in Abhängigkeit des Paradigmas	160
14.3	Angaben über die durchschnittlichen Latenzen für die Probanden von Studie 1	161
14.4	Angaben über das durchschnittliche Ausmaß der cerebellären und hippocampalen Aktivierung der ‘Erkenner’ von Studie 1	162
14.5	Angaben über das durchschnittliche Ausmaß der cerebellären und hippocampalen Aktivierung der ‘Nichterkenner’ von Studie 1	163

Abkürzungsverzeichnis

AMPA:	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid
BA:	Brodmann Areal
BOLD:	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
bzw.:	beziehungsweise
CA(1-4):	Cornu Ammonis (=Hippocampus): Regionen 1-4
CR:	konditionierte Reaktion
CS+:	konditionierter Stimulus - verstärkt
CS–:	konditionierter Stimulus - nicht verstärkt
d. h.	das heißt
EKG:	Elektrokardiographie
EOG:	Elektrookkulographie
EPI:	Echo-Planar-Imaging
EPSP:	exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT:	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
INP:	Nucleus interpositus
IPSP:	inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI:	Interstimulus-Intervall
ITI:	Intertrial-Intervall

K ⁺ :	Kalium
LTD:	Langzeitdepression
LTP:	Langzeitpotenzierung
MEG:	Magnetoencephalographie
MRI:	Magnetic-Resonance-Imaging
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms:	Millisekunden
nAm:	Nanoampère
Na ⁺ :	Natrium
NMDA:	N-methyl-D-aspartat
NM(R):	Lidschlagreaktion bei Kaninchen ('nictitating membrane response')
PC:	Purkinje-Zelle
pcd:	Purkinje cell degeneration
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
s. o.:	siehe oben
s. u.:	siehe unten
U(C)R:	unkonditionierte Reaktion
U(C)S:	unkonditionierter Stimulus
v. a.:	vor allem
vgl.:	vergleiche
vs.:	versus
z. B.:	zum Beispiel
ZNS:	Zentral-Nerven-System

Einleitung

Die klassische Konditionierung des Lidschlagreflexes hat sich als ein nützliches Modell erwiesen, die Lern- und Gedächtnisprozessen zugrundeliegenden neuronalen Substrate zu erforschen. Das Paradigma bietet zum einen den Vorteil der eindeutigen Definierbarkeit und sehr guten Kontrollierbarkeit der Stimuli. Zum anderen haben Untersuchungen zur klassischen Konditionierung an Tieren und Menschen gezeigt, dass aufgrund einer hohen Vergleichbarkeit der Ergebnisse von einem gemeinsamen neurobiologischen Substrat bei Säugetieren ausgegangen werden kann.

Bei der klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes wird ein konditionierter Stimulus (CS; meist ein Ton oder ein Bild) mit einem unkonditionierten Stimulus (UCS; meist ein Luftstoß) gepaart. Typischerweise werden zwei verschiedene zeitliche Beziehungen zwischen CS und UCS verwendet, die verzögerte Konditionierung und die Spurenkonditionierung. Diese beiden Formen von Konditionierung unterscheiden sich bezüglich der Darbietungslänge des CS. Bei der verzögerten Konditionierung wird der CS so lange dargeboten, dass er mit der Darbietung des UCS überlappt; bei der Spurenkonditionierung trennt ein 'leeres Intervall' die Darbietungen von CS und UCS. In beiden Bedingungen reagiert der Proband anfangs nur auf den Luftstoß mit einem Lidschluss. Über den Zeitraum des Trainings hinweg entwickelt der Proband (konditionierte) Lidschlag-Reaktionen auf die Darbietung des CS hin.

Für das erfolgreiche Erlernen der konditionierten Reaktion hat sich die Verarbeitung der dargebotenen Reize im Cerebellum als essentiell erwiesen. So verhindern bzw. verzögern cerebelläre Läsionen, insbesondere im anterioren Nucleus interpositus, aber auch Schädigungen der im cerebellären Cortex gelegenen Purkinje Zellen, die Akquisition und Retention der konditionierten Reaktion. Ursache hierfür scheint eine durch die Schädigungen gestörte Gedächtnisbildung innerhalb der cerebellären Schaltkreise zu sein. Weiterhin wird dem Hippocampus eine wichtige Rolle bei der Lidschlagkonditionierung zugesprochen, in Abhängigkeit des gewählten Konditionierungsparadigmas. Der Hippocampus trägt entscheidend zu der Bildung von deklarativen Gedächtnisinhalten bei, was als Voraussetzung für das Erlernen der Spurenkonditionierung des Lidschlussreflexes angesehen wird. Dementsprechend verhindern Läsionen in diesem Bereich des Gehirns

das Erlernen der CS-UCS-Kontingenz bei der Spurenkonditionierung, nicht aber bei der verzögerten Konditionierung.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit sollen dazu dienen, den aktuellen Forschungsstand bezüglich des Lernvorgangs auf neuronaler Ebene anhand von MEG- und fMRT-Daten für den Humanbereich zu stützen und auszubauen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der zeitlichen Erstreckung sowie der Ausprägung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster bei der klassischen Lidschlagkonditionierung. Die Verwendung einer differentiellen Konditionierung, welche entweder in Form einer Spuren- oder einer verzögerten Konditionierung dargeboten wird, ermöglicht es, einen Einfluss der Art des CS und/oder der Form des Paradigmas sowie der Kontingenzerkennung auf die Aktivierungsmuster von Cerebellum und Hippocampus zu untersuchen.

Der Aufbau der Arbeit ist so gestaltet, dass in den ersten vier Kapiteln die GRUNDLAGEN vermittelt werden, die für das Verständnis der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden neuronalen Prozesse und deren Erfassungsmöglichkeiten von Wichtigkeit sind. In Kapitel 1 wird ein Überblick über den Aufbau von Nervenzellen gegeben und einige der, für die Gedächtnisbildung relevanten, Formen der Informationsübertragung zwischen Nervenzellen dargestellt. Hierbei wird v. a. auf die Langzeitpotenzierung sowie auf die Langzeitdepression eingegangen, da diese für das spätere Verständnis der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden Prozesse, die die Gedächtnisbildung bedingen, von Wichtigkeit sind.

Kapitel 2 informiert den Leser in einer Einführung über die verschiedenen Arten von Gedächtnis, wie sie derzeit angenommen werden. Die Unterscheidung in ein deklaratives und ein semantisches Gedächtnis bzw. die Unterteilung in bewusste und unbewusste Gedächtnisinhalte ist für die Untersuchung der klassischen Konditionierung und das Verständnis der hierbei ablaufenden Prozesse nicht unerheblich. So ist in mehreren Studien ein Einfluss des Konditionierungsparadigmas auf das Erlernen der CR beschrieben worden. Gleichermäßen ist wiederholt beobachtet worden, dass zwei Gehirnstrukturen vorrangig am Konditionierungsverlauf beteiligt sind; es handelt sich hierbei um das Cerebellum und den Hippocampus. Kapitel 2 gewährt weiterhin einen Einblick in die Literatur und den aktuellen Forschungsstand von Tier- und Humanstudien bezüglich der klassischen Lidschlagkonditionierung.

Kapitel 3 beschäftigt sich mit dem Aufbau eben dieser beiden Gehirnstrukturen, Cerebellum und Hippocampus, welche sich in der Literatur als wesentlich am Erlernen der CR gezeigt haben. Weiterhin werden, auf die Grundlagen von Kapitel 1 Bezug nehmend, die jeweiligen neuronalen Prozesse, die beim Erlernen der CR in diesen Strukturen vermutet werden, dargestellt.

In Kapitel 4 werden die Messverfahren dargestellt, die in dieser Arbeit Anwendung finden, um die interessierenden neuronalen Prozesse in Cerebellum und Hippocampus abzubil-

den. Die MEG ermöglicht die nicht-invasive Ableitung zentralnervöser Aktivität mit einer hohen Zeitauflösung. Der Vorteil der fMRT besteht in der guten örtlichen Auflösung neuronaler Aktivitätsänderung. Die Verbindung der Ergebnisse dieser beiden Messverfahren bietet einen interessanten und aufschlussreichen Ansatz für das bessere Verständnis der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden neuronalen Vorgänge.

Auf die aktuellen Forschungserkenntnisse und die Möglichkeiten, die die Verwendung von MEG und fMRT mit sich bringen, aufbauend, stellt Kapitel 5 die Hypothesen dar, die mit dieser Arbeit überprüft werden sollen.

Anschließend werden die METHODEN aufgeführt. Dabei werden in Kapitel 6 diejenigen Angaben zu den Methoden gemacht, welche auf beide Studien zutreffen - hierzu gehören das verwendete Untersuchungsparadigma, die Darstellung der dargebotenen Stimuli und ein Teil der Auswertungsverfahren.

In den Kapiteln 7, 8, 10 und 11 werden die für die beiden Studien spezifischen methodischen Details sowie die ERGEBNISSE bezüglich der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster dargestellt. Im Anschluss werden diese, auf die formulierten Hypothesen Bezug nehmend, diskutiert.

In den Kapiteln 9 und 12 werden die Ergebnisse der beiden Studien aufgegriffen und diskutiert; die abschließende DISKUSSION wird in Kapitel 13 vorgenommen. Es folgt eine Zusammenfassung mit Ausblick; hier wird kurz auf mögliche Untersuchungsansätze, die sich aus den erhaltenen Daten für zukünftige Studien abzeichnen, eingegangen.

Kapitel 1

Neurophysiologische Grundlagen

Jegliche Information, die das menschliche Gehirn aufnimmt, wird durch die gezielte Aktivierung von Nervenzellen verarbeitet. Nervenzellen sind dabei sowohl auf die Aufnahme als auch auf die Verarbeitung und Weiterleitung von Informationen spezialisiert. Dies geschieht durch Potentialänderungen, welche durch Konzentrationsverschiebungen geladener Ionen an der Zellmembran hervorgerufen werden.

Nach Skrandies (1996) ist

eine wesentliche Eigenschaft von Nerven- und Muskelzellen [...], daß sie ein Membranpotential besitzen, das durch äußere Einflüsse veränderbar ist. Diese Änderungen können dann als Aktionspotentiale über weite Strecken innerhalb des Nervensystems zu anderen Strukturen und Kerngebieten geleitet werden.
(S. 429)

1.1 Aufbau und Funktion von Nervenzellen

Nervenzellen kommen, je nach Ort und Funktion, in einer großen Vielfalt vor; ihre Struktur ist jedoch allen gemein. So besitzen sie einen Zellkörper, der Soma genannt wird, von dem zum einen mehrere Verästelungen ausgehen, die Dendriten, und zum anderen ein schlauchartiger Fortsatz, das Axon (siehe Abbildung 1.1). Die Länge des Axons kann zwischen wenigen Millimetern und einem Meter variieren. Die Dendriten nehmen die Aktivierung von anderen Nervenzellen auf und leiten sie zum Zellkörper. Das Axon leitet diese Aktivierung wieder vom Zellkörper fort und gibt sie an die Dendriten oder Somata nachgeschalteter Nervenzellen weiter. Axon und Dendriten berühren sich dabei nicht, stattdessen befindet sich ein Spalt zwischen ihnen, die Synapse. In der Mehrheit der Fälle besteht die Informationsübertragung an der Synapse darin, dass am Ende des

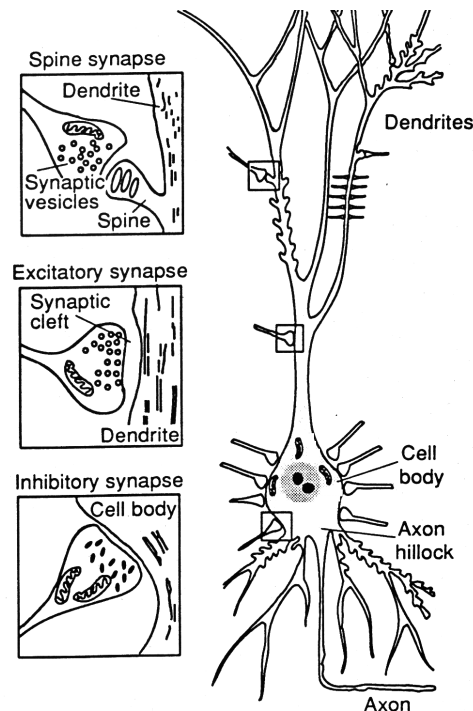


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung einer Nervenzelle mit drei Synapsenarten. Eine Nervenzelle besteht aus Soma, Axon und Dendriten. Die häufigste Informationsübertragung findet zwischen Dendrit bzw. einem von diesem ausgebildeten Spine und Axon statt. (aus: Härmäläinen et al., 1993)

Axons an der (präsynaptischen) Seite chemische Stoffe, sogenannte Neurotransmitter, freigesetzt werden, die über den synaptischen Spalt diffundieren und an der Membran des empfangenden (postsynaptischen) Dendriten über spezifische Rezeptoren aufgenommen werden. Dieser Vorgang führt zu einer Änderung des elektrischen Potentials an der postsynaptischen Membran (Härmäläinen, Hari, Ilmoniemi & Knuutila, 1993; Anderson, 2001; Birbaumer & Schmidt, 2001a, 2001b; Dudel, 2001).

Alle lebenden Zellen eines Organismus' weisen zwischen ihrem Intrazellulär- und Extrazellulärraum ein elektrisches Potential auf: das Membran- oder Ruhepotential der Zelle. Bei der Nervenzelle liegt dieses Potential zwischen -70 mV und -90 mV. Das Ruhepotential stellt ein dynamisches Gleichgewicht im Ionenhaushalt der Zelle dar und unterliegt dauernden örtlichen Schwankungen, bedingt durch Veränderungen der Leitfähigkeit der Membran. Nervenzellmembranen sind auf die Fortleitung von Potentialschwankungen spezialisiert (Anderson, 2001; Dudel, 2001).

Wird das Ruhepotential der Nervenzelle am Axon über -60 mV und -50 mV hinaus ins Positive verschoben, kommt es durch ein plötzliches Öffnen der Natriumkanäle zu einem schlagartigen Einstrom von Na^+ ins Zellinnere und damit zu einer Potentialumkehr, die

Innenseite der Membran wird bis zu +30 mV positiv. Die hieraus resultierende positive Spitze des Aktionspotentials (auch als ‘Spike’ bezeichnet) besteht in einer kurzfristigen (ca. 1 ms dauernden) positiven Potentialänderung. Dieser Vorgang wird als Depolarisation der Zelle bezeichnet. Das so entstandene Aktionspotential setzt sich entlang des Axons fort, wo sich die Potentialdifferenz ebenfalls plötzlich und kurzzeitig ändert. Dies alles geschieht in Bruchteilen einer Millisekunde. Die Natriumpermeabilität lässt anschließend ebenso schnell wieder nach, und das Potential fällt stark in Richtung negativer Ladung ab. Das Potential an der Membranninnenseite sinkt kurzzeitig sogar unter das normale Ruhepotential, es kommt zu einer Hyperpolarisation der Zelle. Der vollständige Ablauf eines Aktionspotentials dauert etwa 1 ms bis 4 ms. Direkt nach einer Depolarisation ist die erneute Auslösung eines Aktionspotentials nicht möglich, dieser Zustand wird als absolute Refraktärzeit bezeichnet. Daran anschließend folgt ein Zustand einer etwas erschwerten Auslösbarkeit des Aktionspotentials, die Zelle wird in diesem Zustand als relativ refraktär bezeichnet. Die Refraktärzeiten entscheiden darüber, wie schnell Aktionspotentiale aufeinander folgen können (Klimesch, 1996; Vossel & Zimmer, 1998).

1.2 Das postsynaptische Potential

Aktionspotentiale werden grundsätzlich nach dem ‘Alles-oder-Nichts-Prinzip’ übertragen. Die weitergeleiteten Aktionspotentiale können dabei zweierlei bewirken. Je nach Aufbau der postsynaptischen Membran sowie nach Art des Transmitters wird die Erregung der nachgeschalteten Zelle gestärkt oder geschwächt. Synaptische Verbindungen, bei denen der Potentialunterschied an der Empfängermembran gesenkt wird, nennt man exzitatorisch. Bei Eintreffen eines Aktionspotentials entsteht ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP). Synaptische Verbindungen, bei denen sich die Potentialdifferenz erhöht, nennt man inhibitorische Synapsen, hier entsteht dementsprechend ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP). Eine Nervenzelle hat auf ihrem Zellkörper und ihren Dendriten gewöhnlich Tausende von erregenden und hemmenden Synapsen.

Die erregenden postsynaptischen Potentiale der einzelnen Synapsen sind jedoch zumeist unterschwellig, d.h. nur die gleichzeitige (Latenzen von einigen ms) Tätigkeit zahlreicher Synapsen einer Nervenzelle führt zu einer Erregung, die entlang des Axons weiter geleitet wird. Zudem wirkt die gleichzeitige Aktivierung hemmender Synapsen dem Entstehen einer fortgeleiteten Erregung entgegen. Der Beitrag jeder einzelnen dieser Synapsen zu einer Änderung des elektrischen Potentials ist eher gering, die einzelnen exzitatorischen bzw. die einzelnen inhibitorischen Effekte können sich jedoch aufsummieren. Aus der Summe vieler solcher inhibitorischer und exzitatorischer postsynaptischer Potentiale entsteht somit dann ein Aktionspotential, wenn die Summe dieser Potentiale am Axonhügel (dem Ansatzpunkt des Axons am Soma) in der nachgeschalteten Nervenzelle zur Überschreitung der Entladungsschwelle führt (Birbaumer & Schmidt, 1999; Dudel, 2001). Im

Cortex finden sich exzitatorische Synapsen vorwiegend an den Pyramidenzellen im oberflächennahen Dendritenbaum, während in tiefergelegenen Soma- und Dendritenabschnitten mehrheitlich inhibitorische Synapsen gebildet werden (Scherg, 1997).

Die Frequenz von Aktionspotentialen ist die Anzahl von Spikes pro Zeiteinheit, welche in einem weiten Bereich von ca. 1 Hz bis 500 Hz variieren kann. Die Amplitude des einzelnen Aktionspotentials bleibt immer konstant, nur die Frequenz ist informationstragend. Schematisiert dargestellt sieht der Ablauf der Signalübertragung dabei wie folgt aus: Je höher die Frequenz des Aktionspotentials, desto mehr Transmittersubstanz wird pro Zeiteinheit an der präsynaptischen Membran ausgeschüttet, desto mehr Rezeptoren reagieren an der postsynaptischen Membran und desto stärker ist das Ausmaß der (exzitatorischen oder inhibitorischen) postsynaptischen Potentialänderung. Da letztlich die Frequenz der Aktionspotentiale das Ausmaß der Aufsummierung bedingt, spricht man hier vom Prinzip der zeitlichen Summierung. Das Prinzip der räumlichen Summierung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Summe der über den Dendritenbaum von vielen Synapsen hereinkommenden EPSPs und IPSPs über die Entstehung eines Aktionspotentials entscheidet.

Tritt ein EPSP auf, so kommt es zu einem lokalen Ioneneinstrom in die Zelle. Die Dicke und damit die intrazelluläre Leitfähigkeit entlang des Dendritenbaums nimmt zum Soma hin deutlich zu. Bei Einlaufen einer Impulssalve an die apikalen Dendriten wird die extrazelluläre Region der Dendriten negativ, das heißt, durch den (positiven) Na^+ -Ioneneinstrom entsteht an dieser Stelle ein negatives Feldpotential (siehe Abbildung 1.2). Strom, das sind positive Ladungsträger, fließt so in das Zellinnere; an der Membranınnenseite 'bewegt' er sich dem Stromgradienten folgend in Richtung Soma und entlang der extrasynaptischen Membran in umgekehrter Richtung zur Depolarisation. Damit bewirken die oberflächennahen EPSPs (ebenso wie somanahe IPSPs) einen gerichteten Strom von der Cortexoberfläche in die Tiefe. Dies führt zu einer negativen Spannung an der Oberfläche. Die Geometrie des Neurons und der Aktivierungstyp der Synapsen (exzitatorisch oder inhibitorisch) bestimmen daher primär die Entstehung von gerichteten Strömen. Die Stelle des Stromeintritts wird Senke genannt, da sie als negativer Pol positive Ladungen anzieht. Die Orte des Stromaustritts werden Quellen genannt. Die extern messbare Potential- und Magnetfeldverteilung während dieser Aktivierungsvorgänge kann durch einfache Stromdipolverteilungen beschrieben werden (Scherg, 1997; Birbaumer & Schmidt, 1999).

Bei der Magnetoencephalographie, bei der die Magnetfelder der hirnelektrischen Ströme gemessen werden, spielen - im Gegensatz zur Electroencephalographie - die extrazellulären Ströme eine untergeordnete Rolle. Das außerhalb des Kopfes messbare Magnetfeld wird vorwiegend durch den Strom bestimmt, der innerhalb des Neurons fließt.

Die Aktivierung von Nervenzellverbänden, welche z. B. durch eingehende Informationen hervorgerufen werden, kann über einen bestimmten Zeitraum aufrechterhalten werden.

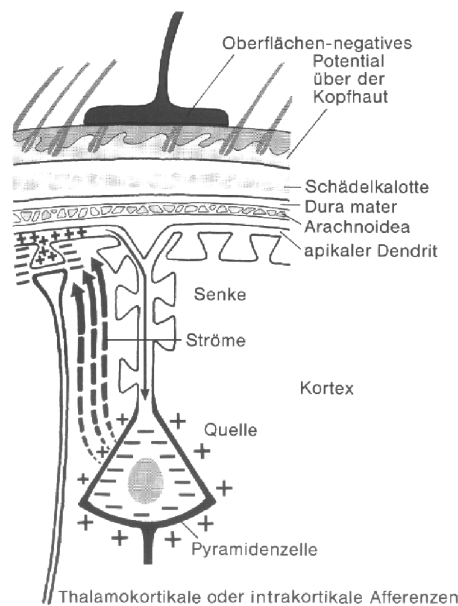


Abbildung 1.2: Werden apikale Dendriten einer Pyramidenzelle von thalamischen Afferenzen aktiviert, so fließen positive Ladungsträger in das Zellinnere und dort in Richtung Soma. (aus: Birbaumer & Schmidt, 1999)

Dies wird als Voraussetzung für Lernen angesehen. Die zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse werden in der Langzeitpotenzierung und der Langzeitdepression gesehen, welche nun kurz erläutert und in Zusammenhang mit der klassischen Lidschlagkonditionierung in Kapitel 3.2 und Kapitel 3.3 erneut aufgegriffen werden sollen. Kapitel 2 beschäftigt sich mit den psychologischen Eigenschaften und Mechanismen von Lernen.

1.2.1 Langzeitpotenzierung

Unter Langzeitpotenzierung (LTP) versteht man einen Mechanismus, nach dem die Amplitude und die Dauer von EPSPs durch die wiederholte Erregung mit elektrischen Stimuli relativ hoher Frequenz über Stunden, Tage bis zu einigen Wochen erhöht werden kann. Bereits eine sehr kurze (ca. 50 ms dauernde) Spikefolge eines experimentell simulierten Aktionspotentials (im Frequenzbereich von ca. 100 - 400 Hz) kann demnach zu einer langandauernden Verstärkung der synaptischen Signalübertragung führen (Rosenzweig, Leiman & Breedlove, 1999).

Squire (1992) beschreibt die LTP als eine sich schnell entwickelnde und lang anhaltende Form synaptischer Plastizität. Diese ist abhängig von zusammenlaufenden Inputs, die nur mit einer geringen Latenz eintreffen. Die LTP ist ein Vorgang, mit dem Verbindungen aufgebaut und gespeichert werden.

Dieser fundamentale Mechanismus neuronaler Plastizität wurde erstmals von dem kanadischen Psychologen Donald Hebb beschrieben und wurde später unter dem Namen ‘Hebb-Regel’ bekannt. Die Hebb-Regel beinhaltet ein Prinzip neuronaler Bahnung und besagt, dass die Stärke, mit der eine Nervenzelle A eine zweite Zelle B erregen kann, umso größer ist, je öfter B von A erregt wurde:

When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased. (Hebb, 1949, S. 62)

Hebb (1949) führt weiterhin aus:

[...] any two cells or systems of cells that are repeatedly active at the same time will tend to become "associated", so that activity in one facilitates activity in the other. (S. 70)

Es gibt verschiedene Arten von LTPs, zwei von diesen treten im Hippocampus auf (siehe Kapitel 3.3). Gemeinsam ist ihnen, dass sie zwei Phasen aufweisen, eine frühe und eine späte. Die frühe LTP dauert ein bis drei Stunden und kommt ohne eine neue Proteinsynthese aus. Sie produziert keine Änderungen in der Anzahl der Synapsen, in der Anzahl der aktiven Zonen oder in der maximalen Anzahl an Vesikeln, die bei jedem Aktionspotential entladen werden. Daher repräsentiert die frühe LTP eine funktionale Änderung - eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von Transmitterausschüttung durch eine höhere Reliabilität der Ausschüttung - ohne strukturelle Änderungen (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

Während der späten Phase der LTP, die 24 Stunden und länger andauern kann, führt ein einziges Aktionspotential in einer einzelnen (CA3-)Zelle dazu, dass nicht ein, sondern mehrere (Transmitter-)Vesikel in den synaptischen Spalt zur postsynaptischen (CA1-)Nervenzelle ausgeschüttet werden. Diese Erhöhung in der Anzahl an ausgeschütteten Vesikeln scheint sowohl das Wachstum neuer präsynaptischer Ausschüttungsorte als auch die Anzahl postsynaptischer Rezeptoren zu fördern. Hierfür sind neue Protein- und RNA-Synthesen erforderlich (Kandel et al., 2000). Die Gabe von z.B. Antibiotika kurz nach oder während des Trainings, welches zu einer Unterbrechung der Proteinbiosynthese führt, verhindert dementsprechend die Konsolidierung des Gedächtnisinhaltes. Kurzfristiges Einprägen von Informationen wird dagegen durch eine Hemmung der Proteinbiosynthese nicht beeinträchtigt (Rosenzweig et al., 1999; Birbaumer & Schmidt, 2001b).

1.2.2 Langzeitdepression

Neben der LTP ist ein weiterer Mechanismus von großer Bedeutung für Lernprozesse, die Langzeitdepression (LTD), erstmals beschrieben von Dunwiddie und Lynch (1978). LTD ist das Gegenteil von LTP, eine anhaltende Verminderung der synaptischen Effektivität, nachdem deren afferente Zellen elektrisch niederfrequent stimuliert wurden (Dunwiddie & Lynch, 1978; Rosenzweig et al., 1999; Daum & Schugens, 2002). Die LTD schützt die Synapse zum einen vor extremen (epileptoformen) LTPs, zum anderen beschleunigt sie den Rückgang einer ausgelösten LTP. Die LTD wirkt weiterhin vermutlich als laterale Hemmung zur LTP, sie tritt in der Regel in der Nachbarregion von durch LTP aktivierten Zellen auf. Dies ermöglicht es wahrscheinlich, einen speziellen Gedächtnisinhalt von den Inhalten der Nachbarsynapsen abzugrenzen und die Überlappung von unterschiedlichen Gedächtnisinhalten zu verhindern. Aber auch die Speicherung von Informationen scheint, neben der LTP, über die Ausbildung einer LTD möglich zu sein.

Ähnlich wie bei der LTP lassen sich auch bei der LTD verschiedene Formen unterscheiden, zu diesen gehören die homosynaptische und die heterosynaptische LTD. Hier soll nur die im Cerebellum auftretende assoziative LTD angesprochen werden, bei der - im Gegensatz zu der oben beschriebenen assoziativen LTP (im Hippocampus) - die asynchrone Reizung afferenter Fasern notwendige Voraussetzung für die Ausbildung einer LTD ist (Martinez, Barea-Rodriguez & Derrick, 1998; Birbaumer & Schmidt, 1999). Nur zwei kurz nacheinander eintreffende Aktionspotentiale können eine LTD auslösen, welche zu einer langfristigen Unterdrückung (Depression) der postsynaptischen Aktivierung führt (vgl. Kapitel 3.2.2).

1.3 Das Prinzip der neuronalen Plastizität

Neben den Mechanismen der LTP und der LTD, die für die kurzfristige Aufrechterhaltung bzw. Speicherung von Informationen maßgeblich sind, müssen weitere Prozesse existieren, die es ermöglichen, Gedächtnisinhalte über längere Zeit hinweg zu speichern. Die neuronale Plastizität scheint in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen.

‘Plastizität’ definieren Cohen, Butefisch, Sawaki, Kaelin-Lang und Conforto (2002) folgendermaßen:

The property of the nervous system to adapt to a new environment or lesions.
(Vortrag beim Workshop zur kortikalen Plastizität im Schwetzingen Schloss)

Während das Kurzzeitgedächtnis über elektrochemische Prozesse verfügt, werden bei der Langzeitspeicherung strukturverändernde Vorgänge angenommen, welche zu einer dauerhaften und gegenüber neuen Einflüssen resistenten Änderung der Morphologie prä-

und postsynaptischer Neurone führen. Mit Sicherheit sind nicht ein, sondern mehrere Vorgänge an verschiedenen Formen von Lernen beteiligt.

Die Spezifität von gespeicherten Informationen wird über die Modifikation der synaptischen Effizienz in einigen umschriebenen neuronalen Netzwerken bestimmt. Dabei gilt, dass in höheren Organismen Lernvorgänge nur über die Aktivierung größerer Zellensembles erklärbar sind.

Zellensembles werden dabei jene Zellen genannt, deren (gleichzeitige) Aktivierung zur Speicherung und Wiedergabe eines speziellen Gedächtnisinhalts notwendig sind.

Neuronen-Ensembles sind dynamische Kombinationen von Neuronen, die für eine bestimmte Zeit als ein in sich geschlossenes System wirken und als die einfachsten Instanzen neuronaler Repräsentationen von Funktionen gelten können. (Menzel, 2001, S. 487)

Da die Aktivität einer einzigen Zelle im elektrochemischen ‘Rauschen’ des ZNS untergeht, ermöglicht erst die gleichförmige und kohärente (gleichzeitige) Entladung (eines Erregungsmusters) eines solchen Zellensembles, Informationen abzuspeichern. Ein Maß für die Kohärenz ist z. B. die Amplitudenhöhe evozierter Potentiale: Je höher die Amplitude, umso mehr Zellen müssen synchron geordnet entladen. Eine solche Erregungskonstellation innerhalb eines Zellensembles muss im allgemeinen mehrmals ungestört kreisen, um in den Langzeitspeicher überführt werden zu können (Klimesch, 1996; Birbaumer & Schmidt, 1999; Anderson, 2001).

In diesem Fall sind verschiedenartige Vorgänge möglich. So kann es einerseits zu der Aktivierung vorher stiller oder gehemmter Zellen kommen oder aber zu dem Abbruch alter, ‘störender’ Verbindungen. Die Dendriten an den bereits bestehenden aktiven Synapsen können sich zudem neu verzweigen (‘branching’) und neue Fortsätze ausbauen (‘Spines’), wodurch neue Verbindungen entstehen können. Auch können die am Lernen beteiligten Spines ihren elektrischen Widerstand durch Änderung ihrer Geometrie reduzieren, so wird z. B. der ‘Nacken’ der Spines breiter und kürzer, was eine vergrößerte Ausdehnung der postsynaptischen Membran bewirkt. Weiterhin kann die Anzahl der in der postsynaptischen Endigung enthaltenen Vesikel vergrößert und hiermit die Transmitter-Ausschüttung verstärkt werden. Auch der Aufbau der Zellmembran und der Rezeptorproteine kann sich durch Lernprozesse ändern. Bei allen diesen Prozessen, welche eine informationsspezifische Änderung der synaptischen Übertragung bewirken, ist die Proteinbiosynthese von großer Bedeutung (Birbaumer & Schmidt, 1999; Menzel, 2001).

Während also LTP und LTD eher für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und die kurzfristige Speicherung in Frage kommen, kann man davon ausgehen, dass die langfristige Speicherung der Information mit Änderungen der Struktur und der Genexpression an den Synapsen einhergeht (Birbaumer & Schmidt, 2001b).

Kapitel 2

Konditionierung des klassischen Lidschlagreflexes

2.1 Lernen und Gedächtnis: Eine Einführung

Fast alles menschliche Handeln und Verhalten ist charakterisiert zum einen durch dessen stetige Veränderung und zum anderen durch seine prinzipielle Änderbarkeit. Wann aber wird von ‘Lernen’ gesprochen?

Alle Lernprozesse sind Ausdruck der Plastizität des Nervensystems, aber nicht jeder plastische Prozeß bedeutet Lernen. Unter Lernen verstehen wir den Erwerb eines neuen Verhaltens, das bisher im Verhaltensrepertoire des Organismus nicht vorkam. (Birbaumer & Schmidt, 2001b, S. 436)

Lernen tritt dabei aufgrund der (wiederholten) Erfahrung mit bestimmten Reizen, Signalen, Objekten oder Situationen auf, unabhängig davon ob diese automatisch registriert und/oder bewusst verarbeitet werden. Hierunter fallen jedoch nicht solche Veränderungen, die auf (a) angeborene Reaktionstendenzen (z. B. Reflexe, Instinkte), (b) Reifungsprozesse oder (c) vorüber gehende Veränderungen des Organismuszustandes (z. B. durch Ermüdung, Drogen, Erkrankungen) zurückgehen. Lernen kann demnach als Prozess definiert werden, der zu relativ stabilen Veränderungen im Verhalten oder im Verhaltenspotential führt und auf Erfahrung aufbaut (Fröhlich, 1994; Zimbardo & Gerrig, 1999).

Untersuchungen von Lernprozessen basieren mehrheitlich auf einer von drei Annahmen über die Lernen zugrundeliegenden Mechanismen: (a) Die verhaltensorientierten Lerntheorien gehen von einer automatischen Registrierung von Assoziationen zwischen Reizen, Reizen und Reaktionen und nachfolgender Verstärkung aus - hierzu gehören die klassische

und die operante Konditionierung; (b) für die kognitiven Lerntheorien ist die Rolle kognitiver Repräsentationen, ihre gestalthafte Organisation und die Bildung von Verstärkungs- bzw. Zielerwartungen zentrales Thema; (c) die neurophysiologischen Lerntheorien suchen in Beziehungen zwischen Zellverbänden, intrazellulären Veränderungen und solchen der synaptischen Permeabilität Anhaltspunkte für Lernvorgänge. Seit einigen Jahren wird jedoch bei der Erforschung von Lernprozessen zunehmend interdisziplinär gearbeitet.

In engem Zusammenhang zu Lernen steht das Gedächtnis. Lernen bezieht sich wie oben ausgeführt auf das Verhalten, das auf Erfahrung beruht. Erfahrungen sind jedoch nur dann von Nutzen, wenn sie so verarbeitet werden, dass zu einem späteren Zeitpunkt auf sie zurückgegriffen werden kann. Die Verarbeitungsprozesse, die hierfür notwendig sind, werden dem Gedächtnis zugeordnet (Fröhlich, 1994). Bei der Erforschung des Gedächtnisses werden vorwiegend Fragen nach den neurochemischen und anatomischen Veränderungen, die die Grundlage von Gedächtnis bilden, untersucht. Als gesichert gilt, dass alle Gedächtnis- und Lernprozesse Ausdruck neuronaler Plastizität sind.

Learning is the acquisition of information, and memory is that information's persistence in the nervous system over time; for a few seconds, days, or a lifetime. Memory preserves information for immediate or later use, and without it, of course, learning would have no purpose. Learning and memory are very closely linked, however, because the contents of memory largely determine what is likely to be learned and how rapidly and well it is. What is already known is a major determinant of (and limit on) what else can be acquired.
(Howard, 1995, S. 3)

Wie von Howard (1995) angesprochen, wird mit Gedächtnis die geistige Fähigkeit bezeichnet, Erfahrungen zu speichern und diese zu einem späteren Zeitpunkt zu reproduzieren oder wieder zu erkennen. Frühere Erfahrungen ermöglichen es uns, die Umwelt auf eine neue Art wahrzunehmen und mit ihr zu interagieren. Sie determinieren, welche Erfahrungen zu einem späteren Zeitpunkt gemacht werden können. Die neuen Erfahrungen und Lerninhalte bauen dann auf diesen früheren Erfahrungen auf. Bereits Tulving (1985) hatte dementsprechend geschrieben, dass das Gedächtnis Organismen ermöglicht, aus Erfahrungen zu lernen und zu profitieren.

Die Bildung eines Gedächtnisinhaltes lässt sich in drei Schritte unterteilen, in die Aufnahme neuer Informationen, in die Speicherung der Information (Encodierung) und in den Abruf der Information (Decodierung). 'Encodierung' bedeutet die Verarbeitung von eintreffenden Reizen in einen Code, den das Gehirn verarbeiten und (über eine längere Zeit hinweg) speichern kann. 'Decodierung' ist das Wiederauffinden der gespeicherten Information, als Voraussetzung für dessen Wiedergabe (Lezak, 1995; Welzl, 1996; Zimbardo & Gerrig, 1999). Diese Schritte der Informationsverarbeitung gelten als die Voraussetzung für jeden Lernvorgang.

Memories are systems for storing information, and as such are required to do three things: to take in the necessary information, to store it, and to retrieve it at the appropriate time. Human memory is fallible at each of these points.
(Baddeley, 1995, S. 14)

Durch die Verwendung des Plurals von ‘Memory’ drückt Baddeley (1995) in diesem Zitat eine wichtige Eigenschaft von Gedächtnis aus, es besteht aus mehreren Systemen. Diese Annahme wird von anderen Autoren unterstützt, so z. B. von Squire (1992).

Das erste Modell der Gedächtnisbildung wurde von Ebbinghaus (1885) beschrieben und einige Jahre später von James weiter entwickelt. Nach diesem Modell durchlaufen vom Organismus aufgenommene Informationen auf dem Weg in das Langzeitgedächtnis mehrere Stufen. Die erste Stufe wird sensorisches Gedächtnis genannt. Es bewahrt flüchtige Impressionen sensorischer Reize - wie Bilder, Töne, Gerüche, Strukturen - für lediglich ein oder zwei Sekunden auf. Diese Reize werden dann in das Kurzzeitgedächtnis überführt, das Informationen bis zu 20 Sekunden bewahren kann. Werden Informationen mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht oder beständig wiederholt, so können sie auch über einen längeren Zeitraum im Kurzzeitgedächtnis verbleiben. Das Kurzzeitgedächtnis ist die einzige Stufe der Gedächtnisbildung, auf der Material bewusst verarbeitet wird. Das Langzeitgedächtnis schließlich bewahrt Informationen für den Abruf zu einem späteren Zeitpunkt auf. Diese Informationen im Langzeitgedächtnis bilden unser Weltwissen. Alle Erinnerungen, die in den Langzeitspeicher gelangen, haben zuvor das sensorische und das Kurzzeitgedächtnis durchlaufen (Squire & Kandel, 1999). Im Langzeitgedächtnis werden aber nicht nur von außen kommende sensorische Informationen gespeichert, sondern auch solche Informationen, die intern generiert wurden, wie z. B. Gedanken, Meinungen und Werte. Während, wie in Kapitel 1 beschrieben, die zugrundeliegenden Mechanismen des Kurzzeitgedächtnisses elektrochemischer Natur sind, geht man bei den für die Bildung des Langzeitgedächtnisses notwendigen Veränderungen davon aus, dass sie biochemischer Natur sind (Zimbardo & Gerrig, 1999).

Das Langzeitgedächtnis wird seit Squire (1982) unterteilt in das prozedurale (nichtdeklarative oder implizite) und das deklarative (oder explizite) Gedächtnis. Dieser Unterteilung liegt die Annahme zugrunde, dass diese beiden Gedächtnissysteme unterschiedliche Funktionen innehaben und in verschiedenen neuronalen Strukturen lokalisiert sind. Squire und Kandel (1999) folgern darüberhinaus - auf ihre klinischen Beobachtungen an hirngeschädigten Patienten beziehend - dass das prozedurale und das deklarative Gedächtnis unterschiedliche Gehirnsysteme rekrutieren und unterschiedliche Strategien anwenden, um Erinnerungen speichern zu können.

Das deklarative Gedächtnis. Unter deklarativem Gedächtnis werden Erinnerungen an explizite Informationen bzw. Fakten verstanden, wozu sowohl Informationen bezüglich der Lernsituation als auch des Lerninhaltes gehören. Dieses Wissen halten wir ständig in unserem Bewusstsein verfügbar und rufen es zu gegebenem Zeitpunkt bewusst ab.

Nach Ansicht einiger Autoren stellt das deklarative Gedächtnis die Verarbeitung und Speicherung sowohl verschiedener Lernepisoden als auch deren Einzelmerkmale sicher. Die kritische Eigenschaft dieser Gedächtnisform ist demnach die Fähigkeit, relevante Beziehungen zwischen den einzelnen Teilen einer und/oder verschiedener Situationen herstellen zu können. Die Autoren bezeichnen dies als die ‘relationale’ Eigenschaft des deklarativen Gedächtnisses und beschreiben es als einen ‘Gedächtnisraum’, innerhalb dessen die einzelnen Informationselemente einen hohen Vernetzungsgrad aufweisen (Eichenbaum, Otto & Cohen, 1992; Calabrese, 1997; Eichenbaum, 1997). Aufbauend auf seine Annahme, dass

[...], a central property of this type of memory [declarative memory] is its representational flexibility, a quality that permits inferential use of memories in novel situations. (S. 554)

diskutiert Eichenbaum (1997) die Ergebnisse verschiedener Studien und kommt zu dem Schluss, dass

The fundamental processing mechanisms that underlie conscious recollection and explicit memory expression include the extended persistence of memory traces for single episodes, the organization of memories according to relevant relations among them, and the capacity for flexible, inferential access to memory representations. [...], the declarative memory system evolved as a general processing pathway that supports these mechanisms across a broad variety of circumstances in the everyday life of animals and human beings. (S. 568)

Neben der Bewusstheit der Verarbeitung ist also auch die Flexibilität des Umgangs mit diesem Material für die Zuordnung eines Gedächtnisinhaltes zum deklarativen Gedächtnis wichtig.

Ausschlaggebend für die Zuordnung zum deklarativen Gedächtnis ist zudem, dass die beiden Ereignisse oder Elemente, die miteinander assoziiert werden müssen, sich weder temporär noch spatial überlappen. Denn nur in diesem Fall muss die Verbindung der Elemente bewusst vorgenommen werden. Wallenstein, Eichenbaum und Hasselmo (1998) bezeichnen dies als ‘discontiguity’. Dieser Punkt der ‘sich-nicht-überlappenden’ Konstituenten dessen, was erinnert werden soll, ist für das Verständnis der bei der klassischen

(Spuren-)Konditionierung ablaufenden Prozesse und der an diesen beteiligten Gehirnareale von Wichtigkeit. Er wird ausführlich in den Kapiteln 2.2.2 und 2.2.3 diskutiert.

Das deklarative Gedächtnis selbst wird nach Tulving (1985) unterteilt in das semantische und das episodische Gedächtnis. Nach seiner Definition erlaubt das semantische Gedächtnis die Bildung mentaler Modelle von der Welt, die im Verlauf verändert werden können. Ähnlich beschreibt Parkin (1996) das semantische Gedächtnis als kognitive Repräsentationen von Objekten, Situationen, Fakten und Ereignisse. Hier ist also das Wissen gespeichert, das Menschen 'über die Welt' (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996, S. 671) haben; Wissen, das auch für andere Menschen wahr, also unabhängig von persönlicher Erfahrung, ist.

Das episodische Gedächtnis dagegen speichert autobiographische Informationen, d. h. die Wahrnehmungen und individuellen Erfahrungen einer Person an Ereignisse. Das episodische Gedächtnis also ermöglicht es, bestimmte Repräsentationen von Situationen und Ereignissen gemeinsam mit ihren örtlichen und zeitlichen Eigenschaften bzw. dem Kontext, in dem sie auftraten, zu erfassen und abzuspeichern (Tulving, 1985).

Während davon ausgegangen wird, dass das deklarative Gedächtnissystem eine evolutionsgeschichtlich gesehen neuere Entwicklung darstellt, an der relativ umgrenzte Strukturen beteiligt sind (als wichtigste von diesen gilt der Hippocampus), scheint das prozedurale Gedächtnis an subcorticale Gebiete im 'alten' Teil des Gehirns gebunden zu sein und weniger einheitlich zu arbeiten.

Das prozedurale Gedächtnis. In dem zweiten Teil des Langzeitgedächtnisses, im prozeduralen (oder nicht-deklarativen) Gedächtnis, sind Erinnerungen und Erfahrungen gespeichert, wie Dinge getan und Fertigkeiten erworben werden. Es bildet sich langsam, durch viele Wiederholungen und äußert sich hauptsächlich in verbesserter, effizienterer und zumeist automatisierter Leistung bei der Bearbeitung bekannter Aufgaben (Baddeley, 1995). Die prozedurale Gedächtnisbildung findet häufig verdeckt und reflektorisch statt und bedarf, wie Squire (1992) schreibt, keiner bewussten Aufmerksamkeit.

Trotz der erfahrungsabhängigen Verhaltensänderung kann die Lernepisode und/oder das Lernmaterial, selbst wenn man es versuchte, häufig nicht bewusst gemacht werden; die Inhalte lassen sich dementsprechend größtenteils nur schwer in Worte fassen (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Kolb & Whishaw, 1996).

Die jeweiligen am Lernen beteiligten Gehirnstrukturen sind von der Art des prozeduralen (nichtdeklarativen) Gedächtnisinhalts abhängig. Es werden die assoziativen von den nichtassoziativen Formen unterschieden. Zu den nichtassoziativen Formen gehören die Habituation und die Sensitivierung, zu den assoziativen Formen das (verzögerte) Paradigma der klassischen Konditionierung und die operante Konditionierung. Diese verschiedenen Formen von Lernvorgängen stehen mit unterschiedlichen Gehirnregionen in

Beziehung, wie dem Cerebellum, der Amygdala, dem Striatum sowie den spezifischen sensorischen und motorischen Systemen bzw. subcorticalen Strukturen. Sowohl die Verarbeitung als auch die Speicherung der unterschiedlichen prozeduralen Informationen ist also in Abhängigkeit der Anforderungen, die das Lernmaterial an den Organismus stellt, an spezifische Gehirnregionen gebunden (Eichenbaum et al., 1992).

Im allgemeinen spielen corticale Prozesse bei der Steuerung prozeduraler Lernvorgänge eine geringere Rolle als beim deklarativen Lernen, auch wenn beim Menschen für den Erwerb und das Behalten von motorischen Fertigkeiten motorische und präfrontale corticale Areale unerlässlich sind (Squire, Knowlton & Musen, 1997; Squire & Kandel, 1999; Birbaumer & Schmidt, 2001b).

Die klassische Konditionierung wird gemeinhin dem prozeduralen Gedächtnis zugeordnet, also jener Form, bei der der Gedächtnisinhalt unbewusst abgespeichert werden kann. Es gibt jedoch eine Unterform, für die sich diese Einteilung nicht aufrechterhalten lässt. Wie später noch gezeigt werden soll, benötigt die Spurenkonditionierung im Gegensatz zu der verzögerten Konditionierung für das Erlernen der konditionierten Reaktion hippocampale Aktivierung und ist dementsprechend, nach dem derzeitigen Verständnis, dem deklarativen Gedächtnis zuzuordnen (vgl. Kapitel 2.2.2 und 2.2.3).

Bezüglich der Einteilung der unterschiedlichen Gedächtnisformen in die des deklarativen und des prozeduralen Gedächtnisses besteht derzeit große Übereinstimmung. Wichtig ist jedoch, dass die verschiedenen Gedächtnisprozesse nur selten in dieser reinen Form (wie sie in experimentellen Untersuchungen zur besseren Überprüfbarkeit ‘künstlich’ hergestellt werden) auftauchen. Vielmehr treten sie im alltäglichen Leben häufig gemeinsam auf und lassen sich nur schwer voneinander abgrenzen. Für die Bewältigung der komplexen Anforderungen des Lebens an den Organismus müssen also zahlreiche Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Gedächtnissystemen angenommen werden, um ein reibungsloses Funktionieren zu garantieren.

Im Folgenden soll die klassische Konditionierung (des Lidschlagreflexes) ausführlich besprochen werden - und in diesem Rahmen auf zwei Formen der klassischen Konditionierung besonders eingegangen werden, die Spuren- und die verzögerte Konditionierung.

2.2 Die klassische Konditionierung

Die klassische Konditionierung gehört, wie oben bereits angesprochen, zu der Gruppe von Lernprozessen, welche auf der Bildung neuer Assoziationen beruhen, das sogenannte assoziative Lernen. Bei diesem wird die Bedeutung neuer Stimuluskonfigurationen erlernt, um sich in deren Gegenwart in angepasster Weise verhalten zu können.

Assoziative Beziehungen sind die Informationsquellen, die dem Tier eine kausale Beziehung signalisieren. Und darauf kommt es beim Lernen durch bewertete Erfahrung an: bedeutungsvolle Ereignisse (Reize, eigene Aktionen, innere Zustände) werden durch Hinweissignale angekündigt. Angepaßtes Verhalten entsteht, wenn diese Beziehungen zur besseren Verhaltenssteuerung ausgenutzt wird. (Menzel, 2001, S. 505)

Unter dieses Erlernen von Zusammenhängen zwischen bestimmten Reizen bzw. deren Folgen fällt neben dem klassischen Konditionieren das operante Konditionieren. Bei beiden Formen erlangt ein dargebotener Stimulus die Kontrolle über ein spezifisches Verhalten. Einer der Unterschiede zwischen den beiden Konditionierungsarten besteht darin, dass beim operanten Konditionieren das Verhalten eine Willkürbewegung ist; die Konsequenzen sind von dem Verhalten des Organismus abhängig. Beim klassischen Konditionieren dagegen besteht das Verhalten in der Mehrheit der Fälle in einer Reflextätigkeit (Welzl, 1996; Anderson, 2001). Spada (1992) definiert ‘Reflex’ als eine ‘angeborene spezifische Organreaktion’, als Antwort auf einen bestimmten Reiz in der Umgebung (S.330).

Pawlow (1936) unternimmt eine weitergehende Differenzierung von Reflexen in ‘bedingte’ und ‘unbedingte’ Reflexe:

Entsprechend dem Dargelegten wird die ständige Verbindung eines äußeren Agens mit der es beantwortenden Tätigkeit des Organismus mit Recht als unbedingter Reflex, die zeitweilige Verbindung aber als bedingter Reflex bezeichnet. Der Tierorganismus existiert als System inmitten der ihn umgebenden Natur nur dadurch, daß er sich ständig durch dieses System mit dem äußeren Milieu ins Gleichgewicht bringt, und zwar durch bestimmte Reaktionen des lebenden Systems auf die von außen einfallenden Reize, was bei den höheren Tieren vorzugsweise durch das Nervensystem in Gestalt der Reflexe geschieht. [...] Die zeitweilige nervale Verbindung ist [...] in der Tierwelt und bei uns selbst die universellste physiologische Erscheinung. Daneben ist sie aber auch ein psychisches Phänomen, nämlich das, was die Psychologen Assoziation nennen, sei das nun die Bildung von Verbindungen aus den verschiedensten Handlungen, Eindrücken oder aus Buchstaben, Wörtern und Gedanken. (S. 203 ff)

Teil der klassischen Konditionierung sind aber auch emotional-motivationale Reaktionen, die an unterschiedliche, zuvor neutrale Reize gekoppelt werden können. Der Erwerb von Furcht-/Angst-Reaktionen gegenüber bestimmten situativen Bedingungen kann so auf Vorkommnisse in der individuellen Lebensgeschichte eines Menschen zurückgeführt werden. Ein Beispiel liefert die Untersuchung von Watson und Rayner (1920) mit dem

‘kleinen Albert’, der durch klassische Konditionierung lernte, eine Ratte zu fürchten. Weiterhin können auch autonome Reaktionen klassisch konditioniert werden, neben der kardiovaskulären Reaktion, wie bei der konditionierten emotionalen Reaktion, auch Blutzuckerspiegel, Immunreaktionen und Körpertemperatur. Zur klassischen Konditionierung wird weiterhin die konditionierte Geschmacksaversion gerechnet (Klimesch, 1996; Welzl, 1996). Die dem assoziativen Lernen zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression sind in Kapitel 1 bereits angesprochen worden; sie werden in Kapitel 3 noch weiter erläutert.

Die klassische Konditionierung wurde erstmals von dem russischen Physiologen Iwan P. Pawlow (1849-1936) beschrieben. Dieser hatte bei Studien an Hunden beobachtet, dass die Hunde schon dann eine Speichelsekretion zeigten, wenn sie den Pfleger erblickten, der ihnen gewöhnlich das Futter brachte.

Die Akquisition. Weitere Studien folgten, um den zugrundeliegenden Mechanismus dieser ‘ungewöhnlichen’ Reaktion der Hunde aufzuklären. Es zeigte sich, dass der Organismus auf bestimmte Reize automatisch mit einer spezifischen Reaktion antwortet. Auf Futter oder Essen reagiert er mit Speichelsekretion, auf einen Luftstoß auf unser Auge antwortet der Organismus mit einer Lidschlussreaktion. Diese Reaktion läuft unbewusst ab und ist daher schwer beeinflussbar oder steuerbar (Lefrancois, 1986). Jeder Reiz, wie etwa ein Luftstoß auf das Auge, der spontan - also ohne vorheriges Lernen - eine Reaktion auslöst, wird als unkonditionierter Stimulus (UCS) bezeichnet. Die ausgelöste Reaktion wird dementsprechend unkonditionierte Reaktion (UCR) genannt und entspricht dem, was Pawlow (1936) als ‘unbedingten Reflex’ bezeichnete.

Weiterhin zeigte sich, dass Reize, die mit großer Sicherheit einem UCS vorausgehen, die Rolle übernehmen können, diesen UCS anzukündigen. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass der Organismus eine Verbindung zwischen diesen beiden Reizen herstellt. Er kann nun, wie beispielsweise bei der Lidschlagkonditionierung, das Auge schließen noch ehe der Luftstoß dargeboten wird, um das (unangenehme) Treffen der Luft auf das Auge zu verhindern. In einem solchen Fall wird der ‘neue’ die Reaktion auslösende Reiz konditionierter Stimulus (CS) genannt. In experimentellen Studien wird zumeist ein Bild oder ein Ton als CS verwendet. Die durch die Darbietung des CS ausgelöste Reaktion wird als konditionierte Reaktion (CR) bzw. ‘bedingter Reflex’ bei Pawlow (1936) bezeichnet.

Ausschlaggebend für das Herstellen der Verbindung zwischen CS und UCS durch den Organismus ist, welche Ankündigungsqualität (Kontingenz) der CS für den UCS hat. Das Auftreten des UCS muss durch den CS sicher angekündigt werden, sonst kann der Organismus die Assoziation nicht erlernen.

Über lange Jahre war angenommen worden, dass die klassische Konditionierung lediglich die Kontiguität benötige, dass der UCS nach einem bestimmten Minimum an Zeit auf

den CS folge. Nach dieser Vorstellung wird jedes Mal, wenn der CS von einem US gefolgt wird, die Verbindung zwischen diesen gestärkt. Man ging demzufolge davon aus, dass die Stärke der Verbindung von der Anzahl der CS-UCS-Paarungen abhängig sei. Dies erwies sich jedoch als nicht zutreffend. Kandel et al. (2000) argumentieren

[...] it would be maladaptive to depend solely on temporal contiguity. If animals learned to predict one type of event simply because it repeatedly occurred with another, they might often associate events in the environment that had no utility or advantage. [...] Classical conditioning, and perhaps all forms of associative learning, may have evolved to enable animals to distinguish events that reliably and predictably occur together from those that are only randomly associated. In other words, the brain seems to have evolved mechanisms that can detect causal (or predictive) relationships in the environment, as indicated by positively correlated or associated events. (S. 1241 f)

Die Autoren gehen davon aus, dass alle Organismen, die Assoziationen zwischen Ereignissen ihrer Umwelt erlernen können, dies tun, indem sie vorhandene Kontingenzen entdecken, statt lediglich auf die Kontiguität dieser Ereignisse zu reagieren. Die Kontiguität ist demnach keine hinreichende Bedingung für eine erfolgreiche Konditionierung. Stattdessen ist die Regelhaftigkeit (Kontingenz) der CS-UCS-Paarung diejenige Komponente, welche den höheren Informationsgehalt für den Organismus bietet (Menzel, 2001).

Klassische Konditionierung ist demnach also nicht, wie anfangs von Pawlow und vielen anderen Kollegen angenommen, lediglich mechanisches Reflexlernen. Allein die Paarung von CS und UCS ist nicht hinreichend für das Erlernen der CR. Auch Rescorla (1988) beschreibt die klassische Konditionierung als die Art, mit der Tiere etwas über die Struktur der Welt in Erfahrung bringen. Sie erlernen Abläufe und konstruieren so eine Abbildung von der kausalen Abfolge ihrer Umgebung. Das Tier ist demnach nicht eine 'reflex machine', die mechanisch Stimulus und Antwort verbindet, sondern ein aktiver Informationsverarbeiter, der kausale Relationen zwischen Ereignissen erkennt und für sich nutzt. Mit dieser Form von Lernen reduziert der Organismus, laut Rescorla, Unsicherheiten in seiner Umgebung und löst spezifische Adaptationsanforderungen, wie z.B. welches Futter giftig ist.

Rescorla folgert,

Pavlovian conditioning is not a stupid process by which the organism willy-nilly forms associations between any two stimuli that happen to co-occur. Rather, the organism is better seen as an information seeker using logical and perceptual relations among events, along with its own preconceptions, to form a sophisticated representation of its world. (1988, S. 154)

Ein wichtiger Punkt für das Erlernen der CR ist, neben der Kontingenzerkennung, aber dennoch in dem zeitlichen Abstand zwischen der Darbietung des CS und des UCS, dem Interstimulus-Intervall (ISI) zu sehen. Es hat sich gezeigt, dass es in Abhängigkeit der ISI-Länge, der Konditionierungsform und der untersuchten Spezies zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Erlernens der CR kommt (McAllister, 1953; Hoehler & Thompson, 1980). So hat sich ein ISI von 400 ms bis 900 ms bei der Lidschlagkonditionierung als optimal herausgestellt. Kürzere oder längere ISIs verzögern oder verhindern demnach das Ausbilden der CR bei jungen und mittelalten Erwachsenen. Ältere Probanden dagegen profitieren von der Verlängerung des ISIs (Finkbiner & Woodruff-Pak, 1991; Solomon, Blanchard, Levine, Velaquez & Groccia-Ellison, 1991). Bei anderen Formen der klassischen Konditionierung lassen sich auch bei ISIs im Minuten- (Speichelfluß, konditionierte emotionale Reaktion) und Stundenbereich (konditionierte Geschmacksaversion) gute Erfolge erzielen (Welzl, 1996).

Auch das dargebotene Konditionierungsparadigma hat einen Einfluss auf das Erlernen der CR. Die verzögerte Konditionierung ist relativ leicht zu erlernen, da bei dieser CS und UCS überlappen. Im Gegensatz hierzu stellt die Spurenkonditionierung, bei der ein 'leeres Intervall' zwischen Darbietung des CS und des UCS besteht, das von dem Probanden überbrückt werden muss, einen höheren Anspruch an den Organismus. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann das Erlernen der CR bei der verzögerten Konditionierung unbewusst erfolgen, während es bei der Spurenkonditionierung die Verarbeitung auf deklarativer Ebene erfordert.

Für die Bestimmung nun, ob bei einem Probanden bzw. Versuchstier eine Konditionierung stattgefunden hat, werden unterschiedliche Verfahren verwendet. Ein Verfahren berechnet die Erwerbsrate, also den Zeitpunkt, zu dem die CR erstmals auftritt. Eine weitere Methode ist die der Unterteilung der durchgeführten Trials in Blöcke und der Definition eines Maßes an CRs, welche in jeweils einem Block auftreten müssen. Das Verfahren, das in dieser Arbeit Anwendung findet, definiert den Zeitraum zwischen Darbietung des CS und des UCS, in dem eine (Lidschluss-)Reaktion auftreten muss, damit diese als CR gewertet wird (vgl. Kapitel 6.4). Die Akquisitionsphase dient also dem Erlernen der Beziehung zwischen CS und UCS bzw. der Ausbildung der CR auf die Darbietung des CS.

Die Extinktion. An die Akquisitionphase schließt sich im allgemeinen die Extinktion (auch Löschung genannt) ohne Unterbrechung an. In dieser Phase werden CS und UCS grundsätzlich ungepaart dargeboten in der Erwartung, dass der Organismus nun lernt, auf den CS nicht mehr mit der CR zu reagieren. Die Extinktion ist nach Kandel et al. (2000) ein wichtiger adaptiver Vorgang, da es für den Organismus ungünstig wäre, auf einen Reiz in der Umgebung weiterhin zu reagieren, der keine Signifikanz mehr besitzt.

Dabei ist der der Extinktion zugrundeliegende Mechanismus nicht gleich zu setzen mit dem beim Vergessen. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auch der Extinktion ein

Lernprozess zugrundeliegt. Der Organismus lernt dabei jedoch nicht einfach, dass der CS nicht länger dem UCS vorausgeht, sondern lernt, dass das Auftreten des CS nun bedeutet, dass der UCS nicht auftreten wird. Man könnte den CS in der Extinktionsphase sozusagen mit einem ‘Sicherheitssignal’ vergleichen. Im Gegensatz dazu fungiert der CS in der Akquisitionsphase als Prädiktor für den UCS. Die Löschung der CR ist also nicht lediglich eine Gewöhnung an den CS, sondern ein ‘eigener Lernvorgang’ (Menzel, 2001).

In Kapitel 2 wurde angesprochen, dass die klassische Konditionierung in den Bereich des impliziten Lernens fällt. Eine gewisse Relativierung erscheint jedoch notwendig, um der Komplexität dieser Form des Lernens gerecht zu werden. Denn welcher Art ein bestimmtes Konditionierungsparadigma ist, hängt von der zeitlichen Darbietung der beiden Stimuli, CS und UCS, ab. Die beiden zumeist verwendeten Formen sind die verzögerte Konditionierung und die Spurenkonditionierung. Bei der verzögerten Konditionierung folgt, wie bereits dargestellt, der UCS verzögert auf die Darbietung des CS, beide Stimuli enden nach einem gewissen Zeitintervall gemeinsam. Bei dieser Form der klassischen Konditionierung scheint die Verarbeitung auf subcorticaler Ebene für das erfolgreiche Erlernen der CR auszureichen. Das heißt, Probanden können die verzögerte Konditionierung erlernen, ohne sich dessen bewusst zu sein (Bechara et al., 1995; Clark & Squire, 1998). Die relativ reflexartige und automatische Reaktion bei der verzögerten Konditionierung beschreiben Squire und Kandel (1999) dementsprechend als ‘Paradebeispiel für nichtdeklaratives Gedächtnis’ (S.202).

Bei der Spurenkonditionierung tritt dagegen der UCS erst auf, nachdem der CS bereits geendet hat, so dass ein ‘leeres’ Intervall zwischen den beiden Stimuli auftritt. Bei dieser Konditionierung wird vermutet, dass kognitive Prozesse auf einer höheren Ebene für das Erlernen der Reizverbindung notwendig sind. Der Organismus muss bewusst eine ‘Spur’ zwischen der Darbietung des CS und des UCS bilden.

Wie sieht dies nun bei der Lidschlagkonditionierung aus?

2.2.1 Die klassische Lidschlagkonditionierung

A fundamental issue confronting the neurobiology of learning concerns the identification of those brain regions which are essential for learning to occur.
(Clark, McCormick, Lavond & Thompson, 1984, S. 125)

Hierbei sind von den entsprechenden Gehirnstrukturen bestimmte experimentelle Kriterien zu erfüllen, um als notwendig für das Erlernen und die anschließende Speicherung (der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung) zu gelten (Steinmetz, Lavond, Ivkovich, Logan & Thompson, 1992; Ramnani, Toni, Josephs, Ashburner & Passingham, 2000). Einerseits darf Lernen nicht (mehr) stattfinden, wenn in den entsprechenden Gebieten Läsionen aufgetreten sind. Andererseits müssen die notwendigen Strukturen während des Lernvorgangs lernspezifische Veränderungen in der Aktivierung aufweisen.

Neuronale Ableitungen an den jeweiligen Gehirnregionen müssen also zum Zeitpunkt der zu lernenden Reaktion lernspezifische Veränderungen im Aktivitätsmuster aufweisen (z. B. Thompson et al., 1984). Desweiteren muss die Zerstörung der interessierenden Struktur sowohl die Akquisition als auch die Retention von zuvor gelerntem Verhalten verhindern, ohne jedoch dabei die UR, also den (Lidschlag-)Reflex, zu verhindern. Dies konnte in verschiedenen cerebellären und hippocampalen Läsions-Studien zur Lidschlagkonditionierung aufgezeigt werden (z. B. Clark et al., 1984; Steinmetz et al., 1992). Der derzeitige Forschungsstand bezüglich der klassischen Lidschlagkonditionierung soll im Folgenden dargestellt werden.

Der konditionierte Lidschlagreflex, eine spezielle Form motorischen Lernens, ist das im Tierexperiment am häufigsten verwendete Paradigma zur Untersuchung der klassischen Konditionierung. Er zählt in der Psychophysiologie zu den Schreckreaktionen, welche sich zum einen als besonders sensibel und reliabel darstellen, zum anderen relativ leicht zu untersuchen sind (Vossel & Zimmer, 1998). Die ersten Untersuchungen zum konditionierten Lidschlagreflex wurden an der Ratte (Hughes u. Schlosberg, 1939; nach Kreezer, 1949) und später am Kaninchen (Gormezano, Schneiderman, Deaux & Fuentes, 1962) durchgeführt. Auch heute noch stammen die meisten Erkenntnisse von Untersuchungen an diesen Tierarten.

Die klassische Konditionierung des Lidschlagreflexes ist ohne Zweifel eines der am Besten untersuchten Lernparadigmen. Dies gilt einerseits für den Bereich der Tierforschung, hier sind v. a. an der ‘nictitating membrane’ von Kaninchen viele wichtige Erkenntnisse gesammelt worden. Andererseits sind auch viele Untersuchungen der Lidschlagkonditionierung an sowohl hirngeschädigten als auch gesunden Menschen durchgeführt worden, die mehrheitlich eine große Vergleichbarkeit mit den in der Tierforschung gewonnenen Erkenntnissen aufweisen. Aufgrund dieser extensiven Erforschung der Lidschlagkonditionierung scheinen die neurobiologischen und -anatomischen Grundlagen dieser Form des Lernens weitestgehend geklärt. Erst mit Einführung der bildgebenden Verfahren wie Magnetoencephalographie (MEG), funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es jedoch möglich geworden, zentrale Verarbeitungsprozesse auch am gesunden Menschen genauer zu untersuchen.

Bei der klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes wird zumeist ein Luftstoß auf die Cornea des Probanden als UCS verwendet. Der CS besteht typischerweise aus einem Bild oder einem Ton. Bei der verzögerten Konditionierung wird der CS zumeist für 450 ms dargeboten und endet gemeinsam mit dem UCS. Bei der Spurenkonditionierung wird der CS im allgemeinen für 100 ms dargeboten, es folgt ein leeres Intervall, ehe der UCS nach ca. 650 ms folgt. Der Lernverlauf bei der klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes ist verhältnismäßig langsam. Die UR kann dafür aber, auch über eine längere Akquisitionsphase, sicher ausgelöst werden. Im Gegensatz zu vielen anderen Formen des Lernens unterscheidet sich bei der Lidschlagkonditionierung die CR nicht von

der UR. Gelernt wurde dann, wenn die Lidschlagreaktion bereits auf die Darbietung des CS und nicht erst auf die des UCS auftritt.

Ein Beispiel hierfür sind die von Thompson et al. (1984) veröffentlichten Histogramme der neuronalen Aktivität der im Kleinhirn gelegenen Nuclei interpositus und dentatus, auf die im Folgenden noch eingegangen wird (siehe Kapitel 2.2.2 und 3.2). Die Histogramme veranschaulichen, gemeinsam mit der Darstellung der Lidschlussreaktion, gut den Lernverlauf der Tiere sowohl auf Verhaltens- als auch auf neuronaler Ebene (siehe Abbildung 2.1). In dieser Untersuchung, der UCS bestand aus einem Luftstoß, der CS aus einem Ton, wurden vor Beginn des Trainings die beiden Stimuli ungepaart dargeboten (je 104 Durchgänge pro Reiz). Das weitere Training bestand aus 117 gepaarten Darbietungen, währenddessen die neuronale Aktivierung ein Modell der CR, nicht aber der UCR, abzubilden scheint. Thompson et al. (1984) interpretieren diese Änderungen der cerebellären Aktivierung in dem Bereich des Nucleus dentatus und des Nucleus interpositus dahingehend, dass durch die gepaarte Darbietung des CS+ und des UCS ein Lernvorgang in diesen Regionen stattfindet. Diese Assoziation zwischen CS und UCS scheint also (neu) erlernt zu werden, um die CR zum richtigen Zeitpunkt ausführen zu können.

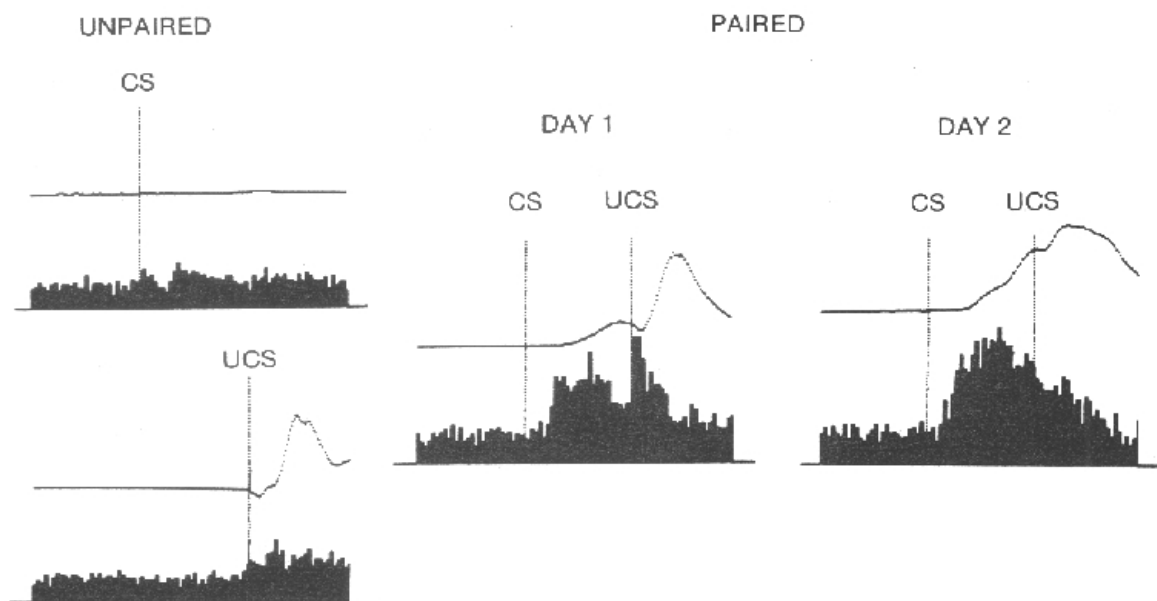


Abbildung 2.1: Histogramme der neuronalen Aktivität an der Grenze von Nucleus interpositus und dentatus eines Kaninchens (jede Säule zeigt 9 ms), jeweils mit Registrierung der Lidschlussbewegungen (Ausschlag nach oben bedeutet Augenschließen). Das Tier bekam anfangs eine ungepaarte, später eine gepaarte Bedingung dargeboten. Jedes Histogramm zeigt den Durchschnitt des jeweiligen Tages. Es zeigt sich, dass die Neurone während des Trainings ein Modell der CR, jedoch nicht der UCR, entwickeln. (aus: Thompson et al., 1984)

2.2.2 Erkenntnisse aus der Tierforschung

Seit vielen Jahren wird die klassische Konditionierung des Lidschlag- bzw. des ‘nictitating¹ membrane’(NM)-Reflexes im Bereich der Tierforschung für die Gewinnung eines besseren Verständnisses der physiologischen Substrate von Lernprozessen angewendet. Neurophysiologische Untersuchungen v. a. an Kaninchen, Ratten und Mäusen haben dabei wichtige Erkenntnisse erbracht. Wie im weiteren besprochen wird, hat sich das Cerebellum als wichtige Struktur bei dem Erlernen der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung erwiesen. Sowohl der cerebelläre Cortex, und hier v. a. die Regionen IV/V und VI, als auch die cerebellären Nuclei weisen während der Akquisitionsphase Veränderungen der neuronalen Aktivierung auf. Weiterhin spielt der Hippocampus (und hier die Regionen CA1 und CA3) eine wichtige Rolle bei der klassischen Lidschlagkonditionierung. Morphologie und Funktion dieser beiden Strukturen werden in Kapitel 3.2 und 3.3 beschrieben.

Das Cerebellum. Die Erforschung der der klassischen Lidschlagkonditionierung zugrundeliegenden neuronalen Vorgänge hat zu einer großen Anzahl an Studien geführt. In der Mehrzahl dieser Studien wurde ein entscheidender Einfluss des Cerebellums auf das Erlernen der CR beobachtet (Thompson, Berger & Madden IV, 1983; Clark, McCormick, Lavond & Thompson, 1984; Woodruff-Pak, Lavond & Thompson, 1985; Thompson, 1986; Berthier & Moore, 1986, 1990; Steinmetz et al., 1992; Gould & Steinmetz, 1994, 1996; Attwell, Cooke & Yeo, 2002). Sowohl die Bildung als auch die Speicherung der hierfür notwendigen Gedächtnisspuren scheint den Studien zufolge bei Vertebraten in dieser Struktur stattzufinden.

Thompson und Kollegen hatten anhand von Einzel- und Mehrzellaufzeichnungen wiederholt einen Anstieg der cerebellären Aktivierung gefunden. Dieser Anstieg in der Aktivierung schien v. a. in den cerebellären Nuclei aufzutreten (Thompson et al., 1983; Clark et al., 1984; Woodruff-Pak et al., 1985; Thompson, 1986). Berthier und Moore (1990) replizierten die Ergebnisse von Thompson et al. (1984); sie erhielten Daten, die mit der in Abbildung 2.1 dargestellten Aktivierung vergleichbar sind, und erbrachten damit einen weiteren Nachweis für die bei der klassischen Lidschlagkonditionierung auftretenden Veränderungen der neuronalen Antworten in den cerebellären Kernen. Die neuronalen Antworten variierten jedoch, wie das Zitat der Autoren zeigt.

The present investigation demonstrates that cerebellar deep nuclei cells respond to the U[C]S and CSs used in classical eye blink/NM conditioning. [...]. Neural responses evoked by CSs were either a burst of spikes to CS onset or a tonic response that persisted for the duration of the CS. (Berthier & Moore, 1990, S. 51)

¹nictare (lat.) = blinzeln

Yeo, Hardiman und Glickstein (1985a, 1985b) untersuchten im Bereich des Nucleus interpositus' lädierte Kaninchen sowohl mit einer auditiven als auch mit einer visuellen Stimulation (mit Licht) und zeigten, dass die Ergebnisse von Thompson und Kollegen nicht auf die auditive Stimulation begrenzt sind. Die Autoren fanden weiterhin, dass sich in ihrer Studie Läsionen des Nucleus interpositus nur dann auf die Konditionierung auswirkten, wenn der anteriore (bzw. rostrale) Teil des Nucleus' durch die Schädigung betroffen war. Dieses Ergebnis eines bedeutsamen Einflusses des anterioren, nicht aber des posterioren, Nucleus interpositus bei der klassischen Lidschlagkonditionierung wurde von Sears und Steinmetz (1990) bestätigt.

Läsionen führten weiterhin dazu, dass Tiere, die vor dem schädigenden Eingriff des Cerebellums trainiert worden waren, nach der Schädigung die bereits gelernte CR nicht mehr zeigten (Clark et al., 1984; Yeo et al., 1985b). Die nur vorübergehende Inaktivierung des Nucleus interpositus durch pharmazeutische Stoffe führte dagegen zu einer reversiblen Beeinträchtigung des Lernprozesses (Krupa, Thompson & Thompson, 1993; Ramnani & Yeo, 1996).

Nach Angaben verschiedener Forschergruppen hindern also kleine, experimentell erzeugte Läsionen des Nucleus interpositus von etwa einem Kubikmillimeter Gewebe ein Kaninchen vollständig und dauerhaft daran, die konditionierte Lidschlagreaktion zu erlernen. Die UR, also der ungelernte Reflex auf die Darbietung des UCS, bleibt dabei von den Schädigungen des Kleinhirnkerns unbeeinträchtigt (Clark et al., 1984; Woodruff-Pak et al., 1985; Thompson, 1986; Welsh & Harvey, 1989; Steinmetz et al., 1992).

Dies bedeutet, dass es sich bei dem Unvermögen der lädierten Tiere nicht um eine Beeinträchtigung der motorischen Ausführung der Lidschlussreaktion handelt. Das Cerebellum ist demnach die Gehirnstruktur, in der die für das Erlernen der CR notwendigen Lernprozesse ablaufen und gespeichert werden. Einmal erlernte Lidschlagreaktionen gehen daher durch eine nachträglich verursachte dauerhafte Schädigung des Nucleus interpositus verloren und können nicht wieder erlernt werden (Clark et al., 1984). Handelt es sich dabei lediglich um unilaterale Läsionen, so weist lediglich das Auge ipsilateral zu der Schädigung Defizite bei der Lidschlagkonditionierung auf; die Konditionierung des kontralateralen Auges zeigt in diesem Fall keine Beeinträchtigungen (Clark et al., 1984; Yeo et al., 1985b; Sears & Steinmetz, 1990).

Die Funktion des Nucleus interpositus bei der klassischen Lidschlagkonditionierung scheint also in dem Erlernen der CR zu bestehen. Das 'Verlernen' der CR in der Extinktionsphase wird dagegen durch Läsionen in diesem Bereich nicht gestört (Perrett & Mauk, 1995). Es muss also neben dem Nucleus interpositus weitere Regionen geben, die das Erlernen und/oder das Löschen der CR beeinflussen. Wie verschiedene Autoren zeigen konnten, spielen auch die in der Kleinhirnrinde gelegenen Purkinje-Zellen eine wichtige Rolle bei dem Erlernen und 'Verlernen' der CR (Perrett & Mauk, 1995; Green, Tran, Steinmetz & Goodlet, 2002). Der genaue Einfluss der Kleinhirnrinde bei der klassischen Lidschlag-

konditionierung ist jedoch noch nicht in gleichem Umfang geklärt wie der des Nucleus interpositus.

Yeo und Kollegen legten den Schwerpunkt ihrer Studien auf die Untersuchung der Funktionen der im cerebellären Cortex gelegenen Region VI. Sie beobachteten, dass Läsionen in dieser Region die Ausbildung der CR bei Kaninchen verhinderten (Yeo et al., 1985a; Attwell, Rahman & Yeo, 2001; Attwell et al., 2002).

Eine weitere Forschergruppe untersuchte den Einfluss der Region IV/V. Die Autoren sprechen dieser Region eine wichtige Rolle bei dem Löschen der CR in der Extinktionsphase sowie der zeitlich exakten Auslösung der CR zu (Perrett, Ruiz & Mauk, 1993; Perrett & Mauk, 1995; Garcia, Steele & Mauk, 1999). Die Autoren begründen, dass neben dem Zeigen der CR an sich auch die zeitliche Komponente dieser Reaktion gelernt werden müsse. Die Verwendung unterschiedlicher ISI-Längen führte dementsprechend zu jeweils zeitlich angepassten Antworten. Dementsprechend wiesen Kaninchen, denen nach einem intensiven differentiellen Lidschlagkonditionierungs-Training der anteriore cerebelläre Cortex zerstört wurde, nach der Operation verkürzte CR-Antworten auf (Perrett et al., 1993). Diese Ergebnisse sprechen den Autoren zufolge dafür, dass die Tiere auch bezüglich des zeitlichen Intervalls zwischen CS- und UCS-Darbietung eine Lernleistung erbringen müssen.

Immer wieder wird in der Literatur auf die Schwierigkeiten hingewiesen, komplette Läsionen des cerebellären Cortex zu erreichen, ohne dabei die daruntergelegenen Kleinhirnkern zu zerstören. Chen, Bao, Lockard, Kim und Thompson (1996) untersuchten daher in einer weiteren Studie sogenannte ‘pcd’²-Mäuse; Mäuse also, die mit Purkinje-Zellen geboren werden, welche jedoch innerhalb der ersten drei bis vier Wochen nach Geburt degenerieren. Nach den ersten vier Wochen weisen diese Mäuse also keine neuronalen Ausgänge aus dem cerebellären Cortex (zu den cerebellären Nuclei) mehr auf (vgl. auch Kapitel 3.2). Die Autoren beobachteten, dass die pcd-Mäuse eine generell beeinträchtigte Konditionierung aufwiesen, auch wenn sie Anzeichen des Erlernens der CR erkennen ließen. Vergleichbar mit den Kaninchen aus der Studie von Perrett et al. (1993) zeigten die pcd-Mäuse verkürzte CRs.

Diese Ergebnisse sprechen für die von Perrett et al. (1993) aufgestellte Hypothese, nach der der cerebelläre Cortex für die zeitliche Regulierung motorischer Reaktionen verantwortlich ist. Daher können Tiere mit Läsionen in diesem Bereich die CR erlernen, diese tritt aber zeitlich unkontrolliert - zu früh, um den UCS abzuhalten - auf.

Basierend auf den Ergebnissen ihrer Studie schlagen Perrett et al. (1993) ein Modell vor, nach dem sowohl die synaptische Plastizität im cerebellären Cortex als auch die in den cerebellären Nuclei zu dem Ausbilden der CR beitrage (siehe Abbildung 2.2). Nach

²pcd = Purkinje cell degeneration

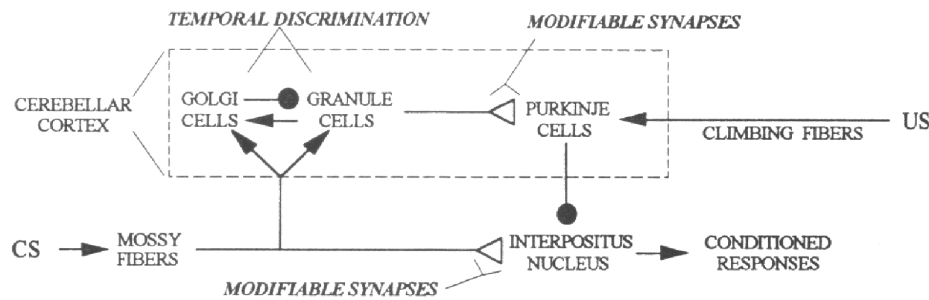


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der cerebellären Verbindungen und der angenommenen Beteiligung dieser Verbindungen an der klassischen Lidschlagkonditionierung. Pfeile bedeuten exzitatorische Verbindungen, Punkte bedeuten inhibitorische Verbindungen. (aus: Perrett et al., 1993)

diesem Modell werden durch die gepaarte Darbietung von CS und UCS die Verbindungen zwischen Körnerzellen und den im cerebellären Cortex gelegenen Purkinje-Zellen in ihrer Stärke gemindert, in einer Art, die der LTD an diesen Synapsen entspricht (vgl. Kapitel 1.2.2). Die Verbindungen von den Moosfasern zu den cerebellären Nuclei werden dagegen während des Konditionierungsvorgangs gestärkt (vgl. Kapitel 1.2.1). Auf diesen Punkt wird in Kapitel 3.2 näher eingegangen.

Neben dieser zeitgebenden Funktion scheinen die Purkinje-Zellen der Region IV/V, wie oben bereits angesprochen wurde, eine weitere Aufgabe zu besitzen. So führten Läsionen des anterioren cerebellären Cortex in den Studien von Perrett und Mauk (1995) und Garcia et al. (1999) zu dem Unvermögen der Tiere, die CR in der Extinktionsphase zu ‘verlernen’.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verschiedene Studien über elektrophysiologische Ableitungen sowie über die gezielte Zerstörung bestimmter cerebellärer Regionen gezeigt haben, dass dem Cerebellum als Ganzem und einigen seiner Regionen im speziellen wichtige Funktionen bei der Ausbildung der CR in der klassischen Lidschlagkonditionierung zukommen. Die Überprüfung weiterer Gehirnstrukturen zeigte jedoch, dass auch andere Strukturen an der Lidschlagkonditionierung beteiligt sind. Hierbei ist besonders der Hippocampus maßgeblich hervorzuheben.

Animals can learn the standard NM-eyelid CR following ablation of all brain tissue above the level of the thalamus. Several inferences are possible from this result, perhaps the most parsimonious being that a "primary memory-trace" circuit exists below the level of the thalamus for the standard CR. This is not to say that higher brain structures do not normally play important roles and develop substantial learning-induced neuronal plasticity. Indeed, the hippocampus does so. (Thompson et al., 1984, S. 426)

Der Hippocampus. Wie in dem Zitat von Thompson et al. (1984) angesprochen (s. o.), weisen neben dem Cerebellum weitere Gehirnstrukturen bei der klassischen Lidschlagkonditionierung lernspezifische Veränderungen ihrer Aktivierungsmuster auf - zu diesen gehört der Hippocampus. In mehreren Untersuchungen, in denen CS und UCS gepaart dargeboten wurden, konnte eine veränderte hippocampale Aktivierung bei dem Erlernen der CR nachgewiesen werden. Multi-unit-Ableitungen bei Kaninchen zeigten bereits zu Beginn des Trainings bei Darbietung der CS-UCS-Verbindung eine erhöhte Aktivität der Pyramidenzellen des Hippocampus'. Wie die Autoren beobachteten, baute sich diese Erhöhung der hippocampalen Aktivierungsmuster im Verlauf des Trainings noch weiter aus (Berger, Alger & Thompson, 1976; Berger & Thompson, 1978). Sie war zudem signifikant von den hippocampalen Aktivierungsmustern von Kaninchen, die die beiden Stimuli ungepaart dargeboten bekamen, verschieden. Auch der ipsative Vergleich einer ungepaarten mit einer gepaarten Bedingung erbrachte diese signifikanten Unterschiede in der hippocampalen Aktivierung. Die Verwendung von single-unit-Ableitungen zeigte aber, dass sich die Erhöhung der Aktivierung nicht über den ganzen Hippocampus erstreckte (Berger & Thompson, 1978). Auch im Hippocampus scheint es also spezielle Regionen zu geben, welche an der klassischen Lidschlagkonditionierung beteiligt sind. Die Region CA3-CA1 wird diesbezüglich besonders in Erwägung gezogen, da die Mehrheit der bei Kaninchen identifizierten Pyramidenzellen ein deutliches neuronales 'Modell' der erlernten CR-Antwort zeigte (Thompson et al., 1984).

Wie sich weiterhin zeigte, trat diese Erhöhung der hippocampalen Aktivität zu Beginn des Trainings v. a. in zeitlicher Nähe zum CS auf, während sie nach erfolgter Konditionierung in der Nähe der konditionierten Reaktion zu beobachten war (Berger et al., 1976; Berger & Thompson, 1978; Solomon, Vander Schaaf, Thompson & Weisz, 1986). Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigte zudem, dass die hippocampale Aktivierung nicht mit der sensorischen bzw. motorischen Reaktion zusammenhing, sondern Ausdruck des Lernvorgangs war (Clark et al., 1984).

Weitere Studien konnten zeigen, dass das Erlernen der CR und die damit einhergehende Beteiligung des Hippocampus' von der Länge des ISI beeinflusst wird. Berger (1984b) beschrieb dies folgendermaßen:

Behavioral conditioning only occurs within a limited range of CS-UCS temporal contiguity. Hippocampal cellular plasticity develops only within the same range of optimal contiguity that results in behavioral learning. When the CS and the UCS are separated temporally by 30sec (i.e., when an explicitly unpaired paradigm is used for training), no changes in hippocampal activity are seen. If the CS precede the UCS by only 50 msec, no behavioral learning occurs, and no increases in hippocampal activity are detectable. Within the interstimulus range of 150 - 1000 msec, behavioral conditioning readily occurs, and hippocampal cellular plasticity also is robust. (S. 445)

Sowohl ein sehr kurzes ISI als auch ein sehr langes ISI führte demnach nicht zu einer Veränderung der hippocampalen Aktivierung.

Solomon et al. (1986) fanden vergleichbar eine erhöhte Aktivität des Hippocampus' bei der 500 ms Spurenkonditionierung, nicht aber bei der 2000 ms Spurenkonditionierung und auch nicht bei einer Kontrollgruppe, die US und UCS ungepaart dargeboten bekam. Allerdings erlernten nur die Tiere in der 500 ms Bedingung die CR, die Tiere der beiden anderen Gruppen zeigten keine Hinweise auf eine erfolgreiche Konditionierung.

Auch Moyer, Deyo und Disterhoft (1990) beobachteten, dass eine Hippocampectomie dann keinen Einfluss auf die Anzahl der Trials habe, die von den Kaninchen benötigt würden, um das Kriterium an CRs zu erreichen, wenn es sich um eine 300 ms Spurenkonditionierung handele. Bei einer Verlängerung des ISI von 300 ms auf 500 ms erreichte dagegen kein einziges Kaninchen mit Läsionen des Hippocampus' das Zielkriterium - in Kontrast zu den Tieren einer Kontrollgruppe. Nach Angaben der Autoren zeigten gesunde Kaninchen keine Defizite bei dem Erlernen der CR. Sie schlussfolgern, dass der Hippocampus bei Kaninchen dann essentiell für die Bildung temporaler Assoziationen zwischen CS und UCS in der Spurenkonditionierung sei, wenn das ISI 500 ms betrage (Moyer et al., 1990).

Solomon et al. (1986) hatten in ihrer oben genannten Studie Beobachtungen gemacht, die gut in dieses Bild eingeordnet werden können. Die Autoren unterteilten die bei den Kaninchen beobachteten Reaktionen in 'short-latency' und 'long-latency'. 'Short-latency'-Reaktionen treten nach dieser Definition bereits kurz nach der Darbietung des CS auf und verhindern daher nicht das Treffen des UCS auf das Auge. 'Long-latency'-Reaktionen dagegen treten erst einige Zeit nach dem CS in unmittelbarer Nähe des UCS auf und ermöglichen es daher, das Auge vor dem UCS zu schützen. Dementsprechend klassifizierten die Autoren lediglich die 'long-latency'-Reaktionen als CRs. Es zeigte sich, dass hippocampectomierte Tiere bei einer 500 ms Spurenkonditionierung im Verlauf der Lidschlagkonditionierung zunehmend mit 'short-latency'-Reaktionen reagierten, während die gesunden Tiere mehr 'long-latency'-Reaktionen zeigten. Unterzog man die hippocampectomierten Tiere danach einer verzögerten Konditionierung, so lernten sie die Lidschlagkonditionierung in gleicher Weise wie gesunde Tiere (Solomon et al., 1986). Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass zum einen die Störung der Konditionierung nicht auf ein sensorisches oder motorisches Defizit zurückzuführen sei, und zum anderen, dass der Hippocampus möglicherweise für die zeitliche Regulierung von Reaktionen verantwortlich sein könnte.

In einer Läsionsstudie von Kim, Clark und Thompson (1995) wurden diese Ergebnisse repliziert. Kaninchen, die vor und nach einer Hippocampectomie einer 500 ms verzögerten Konditionierung unterzogen wurden, wiesen bei dem zweiten Trainingsdurchgang keine Beeinträchtigungen auf. Bei dem Wechsel zu einer 500 ms Spurenkonditionierung zeigten die Tiere aber - vergleichbar mit den Tieren der Studie von Moyer et al. (1990) - keine

Hinweise auf ein Erlernen der CR. Die Kaninchen konnten also konditionierte Reaktionen in der verzögerten Bedingung beibehalten, nicht aber konditionierte Reaktionen in der Spurenkonditionierung erlernen. In einer weiteren Studie trainierten Kim et al. (1995) Kaninchen mit einer Spurenkonditionierung. Ein Teil der Kaninchen wurde einen Tag nach der Konditionierung einer Hippocampectomie unterzogen. Die Autoren berichten, dass diese Kaninchen bei einer erneuten 500 ms Spurenkonditionierung signifikant weniger konditionierte Lidschlagreflexe zeigten als die gesunden Kaninchen. Im Gegensatz dazu zeigten Kaninchen, denen erst einen Monat nach der ersten Konditionierung die Hippocampi entfernt wurden, keine solchen Defizite. Die Autoren schlussfolgern, dass der Hippocampus an den frühen Phasen der Gedächtnisbildung entscheidend beteiligt sein muss. Die Konsolidierung des Gedächtnisinhaltes werde aber nicht im Hippocampus, sondern in anderen Bereichen des Gehirns vorgenommen (Kim et al., 1995).

Ein ähnliches Ergebnis erhielten Moyer, Thompson und Disterhoft (1996); sie wiesen bei der Akquisition der CR eine vorüber gehende Erhöhung der postsynaptischen Erregbarkeit des CA1 und CA3 - Feldes bei der Akquisition, nicht aber bei der Langzeit-Retention der CR nach. Eine solche Erhöhung der postsynaptischen Erregbarkeit im Hippocampus bei der Akquisition könnte, nach Ansicht der Autoren, zu der Konsolidierung des gelernten Verhaltens in anderen Gehirnregionen beitragen.

Zusammenfassend zeichnet sich ein Bild ab, nach dem hippocampale Läsionen nicht das Erlernen der verzögerten Konditionierung beeinflussen, obwohl neurophysiologische Ableitungen bei Kaninchen lernspezifische Veränderungen der hippocampalen Aktivierung auch bei der verzögerten Konditionierung gezeigt haben. Die Funktion dieser hippocampalen Aktivierung, die nicht für das Erlernen der CR notwendig zu sein scheint, ist derzeit noch unklar. Blaxton et al. (1996) vermuten in Anlehnung an Eichenbaum et al. (1992) (vgl. Kapitel 2), dass

[...], the hippocampus may participate in the creation of associations that do not mediate delay conditioning per se, but that mediate the expression of other forms of knowledge derived from the learned associations. (Blaxton et al., 1996, S. 4038)

Demnach speichert der Organismus während des Trainings über den Hippocampus auch solche kontextuellen Informationen ab, die für die jeweilige Situation spezifisch sind - ohne den Lerninhalt an sich zu betreffen. Dies könnte auch die Ursache dafür sein, dass experimentell verursachte Veränderungen der hippocampalen Aktivität - im Gegensatz zu Läsionen - das Erlernen der CR in der verzögerten Konditionierung behindern. So zeigte sich in Untersuchungen, die die hippocampale Aktivität durch beispielsweise die Gabe von Scopolamin vorübergehend veränderten, ein verlangsamtes Erlernen der CR der betroffenen Tiere (Moore, Goodell & Solomon, 1976; Solomon, Solomon, Vander Schaaf

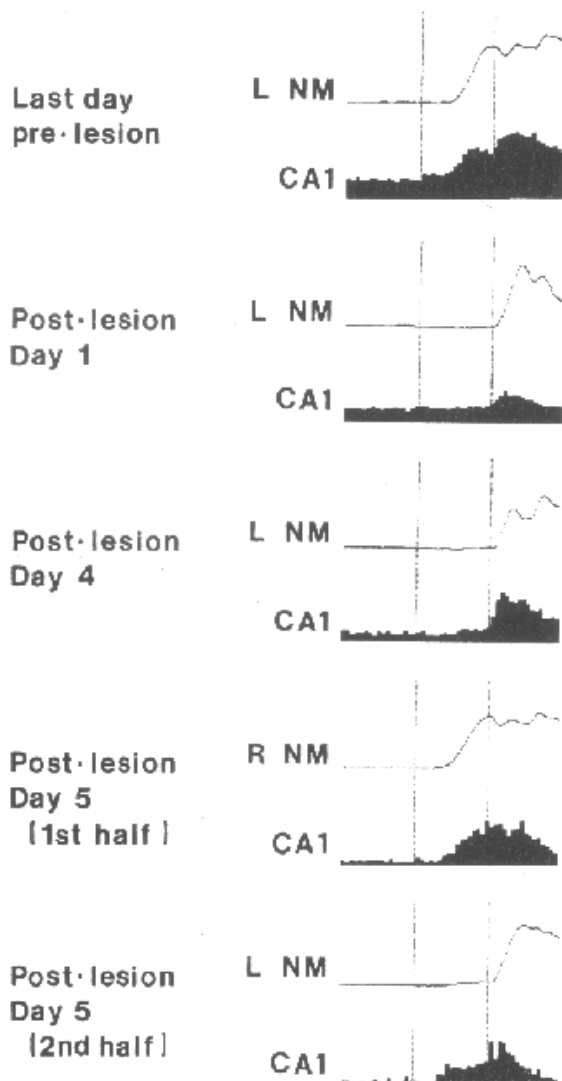


Abbildung 2.3: Darstellung der 'nictitating membrane'-Antworten und der Aktivierungsmuster der CA1-Region des Hippocampus vor und nach der Zerstörung der Nuclei interpositus und dentatus - jede Säule stellt 15 ms dar. Die erste vertikale Linie bedeutet die Darbietung des CS, die zweite die des UCS. Die oberen drei Abbildungen zeigen die durchschnittlichen Aktivierungsmuster von jeweils 117 Trials. Die Läsion der Nuclei führt zu dem Verschwinden sowohl der CR als auch der hippocampalen Aktivierung auf dem linken Auge. Bei Wechsel der Darbietung des UCS von der linken (lädierten) Seite auf die rechte (gesunde) Seite am 5. Tag post-Läsion zeigt sich das Training unbeeinträchtigt. Das anschließende Training wieder auf dem linken Auge führt nicht zu dem erneuten Erlernen der CR - obwohl die hippocampale Aktivierung aufrecht erhalten bleibt. (aus: Thompson et al., 1984)

& Perry, 1983; Takatsuki, Kawahara, Mori, Mishina & Kirino, 2002). Nach dem ersten Auftreten einer CR glich der Verlauf des Lernprozesses dem bei intaktem Hippocampus. Solomon et al. (1983) folgern, dass die Entfernung des Hippocampus' das Erlernen der CR nicht negativ beeinflusst, dass aber Einflüsse, die die neuronale Aktivierung des Hippocampus' verändern, das Erlernen der CR nachhaltig stören. Dies legt nach Ansicht der Autoren die Vermutung nahe, dass der Hippocampus keine essentielle Rolle bei dem Erlernen der CR spiele, dass er aber eine modulierende Funktion habe.

Das Erlernen der CR im Cerebellum wird demnach sowohl bei der Spurenkonditionierung als auch bei der verzögerten Konditionierung durch eine gestörte hippocampale Aktivierung negativ beeinflusst. Auch der Einfluss cerebellärer Läsionen auf die hippocampalen Aktivierungsmuster bei der 750 ms verzögerten Lidschlagkonditionierung ist untersucht

worden (Clark et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990) (siehe Abbildung 2.3). Es zeigte sich eine Reduktion der neuronalen Aktivierungsmuster des Hippocampus' in Abhängigkeit der cerebellären Läsionen. So verhinderten Läsionen der ipsilateralen Grenzregion zwischen medialem Nucleus dentatus und lateralem Nucleus interpositus zum einen die gelernte Reaktion und zerstörten zum anderen das neuronale Modell des Hippocampus' 'in der CS-Periode'. Das anschließende Training der Tiere auf dem kontralateralen Auge führte zu dem Wieder-Erlernen der CR und dem Zeigen der lernabhängigen neuronalen Antwort des Hippocampus' in der CS-Periode. Bei einem erneuten Wechsel des Trainings wieder auf das Auge ipsilateral zu der Läsion zeigte sich, dass die Tiere auf diesem Auge die CR wiederum nicht erlernen konnten. Zudem wurde sowohl die hippocampale Antwort als auch die CR des kontralateralen Auges gelöscht (Clark et al., 1984; Thompson et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990). Aufgrund ihrer Ergebnisse folgern die Autoren,

[...] on the lesioned side, cerebellar lesions disrupt not only conditioned hippocampal responses, but the relationship between conditioned hippocampal increases and the behavioral expression of conditioning which is usually observed. (Clark et al., 1984, S. 134)

Die berichteten Ergebnisse weisen darauf hin, dass sowohl die verzögerte Konditionierung als auch die Spurenkonditionierung des Lidschlagreflexes bei Tieren zu lernspezifischen Änderungen der cerebellären und hippocampalen Erregungsmuster führt. Während cerebelläre Läsionen jedoch grundsätzlich das Erlernen der CR verhindern, ist dies bei hippocampalen Läsionen nur bei der Spurenkonditionierung der Fall. Eine experimentell veränderte hippocampale Aktivierung dagegen beeinträchtigt auch das Erlernen der CR bei der verzögerten Konditionierung.

2.2.3 Lidschlagkonditionierung beim Menschen

Das Cerebellum. Die Ergebnisse der Arbeiten mit Tieren konnten am Menschen, und hier v. a. an Patienten, bei denen Läsionen in bestimmten Bereichen des Cerebellums durch bildgebende Verfahren gesichert werden konnten, überwiegend bestätigt werden. So untersuchten Daum et al. (1993) Patienten mit Läsionen im Bereich des Cerebellums mit einer 800 ms verzögerten Konditionierung. Es zeigte sich, dass die Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen die CR nicht erlernten. Ähnliche Resultate ergaben sich in einer Studie, die eine 450 ms verzögerte Lidschlagkonditionierung untersuchte (Bracha, Zhao, Wunderlich, Morrissey & Bloedel, 1997). Im Gegensatz zu den Tierstudien beobachteten die Autoren jedoch, dass keiner der Patienten die Konditionierung erwarb, auch dann nicht, wenn der Patient 'lediglich' unilaterale Läsionen aufwies. Selbst nach einem

Training über einen längeren Zeitraum hinweg wiesen diese Patienten nur minimale Verbesserungen bei dem Erlernen der Lidschlagkonditionierung auf (Bracha et al., 1997). Logan und Grafton (1995) dagegen hatten in einer PET-Studie an gesunden Probanden bei unilateraler Stimulierung auch eine erhöhte metabolische Aktivität des Cerebellums kontralateral zu dem trainierten Auge gefunden. Gestützt wird dieses Ergebnis durch die fMRT-Studie von Ramnani et al. (2000), die ebenfalls eine bilaterale cerebelläre Aktivierung zeigte.

Diese Studien an Menschen stützen somit die Ergebnisse tierexperimenteller Studien, nach denen dem Cerebellum eine herausragende Rolle sowohl bei der Akquisition als auch bei der Retention zuvor gelernter motorischer Verhaltensweisen zugesprochen wird. Demzufolge werden cerebelläre Schaltkreise durch Erfahrung modifiziert; und diese Veränderungen sind für motorisches Lernen, wie es bei der Lidschlagkonditionierung notwendig ist, wichtig. Das Cerebellum scheint der Ort zu sein, an dem Gedächtnisspuren gebildet und gespeichert werden (Squire & Kandel, 1999). Der Einfluss unilateraler Läsionen auf das Erlernen der CR im kontralateralen Cerebellum ist jedoch - auf den Menschen bezogen - nicht abschließend geklärt.

Der Hippocampus. Wie oben berichtet wurde, hat sich in Tierstudien gezeigt, dass das Erlernen sehr einfacher Formen der Konditionierung, zu diesen zählt die verzögerte Konditionierung, ohne hippocampale Aktivierung möglich sei. Bei komplexeren Paradigmen, bei denen deklarative Gedächtnisfunktionen benötigt würden, sei dagegen die Einbeziehung hippocampaler Gedächtnisbahnen notwendig. Daher spiele bei der klassischen Spurenkonditionierung neben dem Cerebellum auch der Hippocampus eine wichtige Rolle bei dem Erlernen der CR (Thompson, 1986, 1991; Clark & Squire, 1998). Lassen sich auch diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen?

Gabrieli et al. (1995) untersuchten sieben amnestische Patienten mit bilateralen Läsionen im Bereich des medialen Temporallappens mit einer verzögerten Lidschlagkonditionierung. Im Vergleich zu gesunden Probanden wiesen die Patienten weder in der Akquisitions- noch in der Extinktionsphase Unterschiede bei dem Erlernen der CR auf. In einer weiteren Untersuchung mit diesen Patienten fanden McGlinchey-Berroth, Carrillo, Gabrieli, Brawn und Disterhoft (1997), dass diese Patienten den konditionierten Lidschlagreflex nicht erlernten, wenn es sich um eine Spurenkonditionierung mit einem Intervall von 500 bis 1000 ms zwischen Darbietung des CS und des UCS handelte. Weiterhin unterschieden Patienten, die eine unilaterale Läsion des Temporallappens aufwiesen, in einer Untersuchung zur differentiellen Spurenkonditionierung des Lidschlagreflexes signifikant schlechter zwischen CS+ und CS- als gesunde Kontrollen (Daum, Channon, Polkey & Gray, 1991).

Nach Clark und Squire (1998) ist der Hippocampus bei solchen Konditionierungsprozessen relevant, bei denen die Bewusstheit der CS-UCS-Kontingenz notwendig für das

Erlernen der CR sei. Ein solcher bewusster (deklarativer) Prozess wird für die Spurenkonditionierung angenommen. Für die verzögerte Konditionierung werden nach Ansicht der Autoren dagegen nur implizite Gedächtnisfunktionen benötigt, für die die cerebelläre Verarbeitung ausreichend sei. Bei der verzögerten Lidschlagkonditionierung sei daher eine Verarbeitung auf hippocampaler Ebene nicht notwendig. Clark und Squire (1998) hatten vier amnestische Patienten und 48 gesunde Probanden sowohl einer verzögerten Lidschlagkonditionierung als auch einer Spurenkonditionierung unterzogen. Nach den Lernsitzen wurden die Probanden mit einem Fragebogen über ihre Bewusstheit bezüglich der CS-UCS-Kontingenz befragt. Die Ergebnisse zeigten, dass in der verzögerten Konditionierungsbedingung alle Probanden, sowohl die amnestischen als auch die gesunden mit und ohne Bewusstheit über die CS-UCS-Kontingenz eine erfolgreiche Lidschlagkonditionierung aufwiesen. In der Spurenkonditionierung dagegen erlernten nur die Probanden die CR, die die Kontingenz von CS und UCS bewusst wiedergeben konnten. Ähnliches zeigte sich in einer Untersuchung zur differentiellen Spurenkonditionierung. Gesunde Probanden, die die Kontingenz nicht erkannten, zeigten ebenso wenig wie die amnestischen Patienten konditionierte Lidschlussreaktionen auf die Darbietung des CS+. Bewusstheit über die CS-UCS Kontingenz war also Voraussetzung für das erfolgreiche Erlernen der CR (Clark & Squire, 1999).

Clark und Squire (1999) variierten zudem, inwieweit die Probanden zu Beginn der Untersuchung eines differentiellen Konditionierungsparadigmas über die Kontingenz informiert wurden und inwieweit sie während der Untersuchung durch eine Distraktoraufgabe von der eigentlichen Konditionierung abgelenkt wurden. Es zeigte sich, dass die Probanden der verzögerten Konditionierung die CR trotz der Distraktoraufgabe ohne Schwierigkeiten erlernten; den Probanden der Spurenkonditionierung gelang dieses Erlernen der CR dagegen nicht - auch dann nicht, wenn sie zu Beginn der Untersuchung über die Kontingenz informiert worden waren; die Distraktoraufgabe machte das Erlernen der CR für diese Probanden unmöglich. Die Autoren folgern

This critical requirement of awareness appears to be unique to trace conditioning, because awareness of the stimulus contingencies is not critical for delay conditioning. [...], having knowledge about the stimulus contingencies is not sufficient to support the acquisition of trace conditioning. Subjects must also be able to have access to this knowledge, or be able to use this knowledge during the conditioning session itself. (Clark & Squire, 1999, S. 17)

Auch bei unbewussten Lernprozessen, wie sie bei dem Erlernen der CR bei dem verzögerten Konditionierungsparadigma vermutet werden, zeigten sich jedoch, mit Ausnahme der Studie von Molchan, Sunderland, McIntosh und Herscovitch (1994), Veränderungen der hippocampalen Aktivierung (Disterhoft, Coulter & Alkon, 1986; Blaxton et al., 1996;

Ramnani et al., 2000) (vgl. auch Kapitel 2.2.2). Schädigungen des Hippocampus' wirken sich zwar nicht auf den Konditionierungsprozess bei der verzögerten Konditionierung aus (Gabrieli et al., 1995), Logan und Grafton (1995) fanden aber bei der verzögerten Konditionierung eine signifikant erhöhte Aktivierung des ipsilateralen Hippocampus' bei einer gepaarten Bedingung im Vergleich zu einer ungepaarten Bedingung. Sie folgern:

[...] data suggest that even in the simple delay classical conditioning paradigm there is the opportunity for interaction with the declarative memory system.

(Logan & Grafton, 1995, S. 7503)

2.2.4 Die differentielle (Lidschlag-)Konditionierung

Die klassische Konditionierung wird häufig für die Erforschung der physiologischen Korrelate von Lernprozessen herangezogen. In den meisten Studien, die die klassische Konditionierung untersuchen, wird ein einfaches Konditionierungsparadigma verwendet, bei dem CS und UCS gepaart auftreten. Dieses Paradigma bietet sich für die Untersuchung des Konditionierungsverlaufs und möglicher pathologischer Prozesse an. Für die physiologische Differenzierung des konditionierten von dem unkonditionierten Zustand ist das einfache Konditionierungsparadigma jedoch nicht geeignet. So hat sich wiederholt gezeigt, dass die initial ungepaarte Darbietung des CS in der anschließenden Untersuchung zu einer Verzögerung des Erlernens der CR führte. Verschiedene Möglichkeiten, den klassischen Konditionierungsprozess - und damit auch die Aktivierung der an der Lidschlagkonditionierung beteiligten Gehirnregionen - von dem ungelernten Zustand abzugrenzen, diskutiert Rescorla in seinem Artikel von 1967. Er setzt sich in diesem Rahmen auch mit der differentiellen Konditionierung auseinander. Dieses Paradigma erscheint v. a. deshalb von großem Interesse, weil der Proband zwischen zwei einander ähnlichen Stimuli differenzieren muss. Lediglich auf den einen CS, der als CS+ bezeichnet wird, folgt der UCS. Auf den anderen CS, der als CS- bezeichnet wird, folgt dagegen kein UCS. Es ist verschiedentlich davon ausgegangen worden, dass der Proband lediglich auf die Darbietung des CS+ etwas lerne, nämlich dass der UCS folgt; die Reaktion des Probanden auf den CS- dagegen wurde als dem Ruhezustand vergleichbar angesehen.

Rescorlas Kritik. Wie gerade angesprochen wurde, setzt sich Rescorla (1967) ausführlich mit den unterschiedlichen Formen der klassischen Konditionierung auseinander. In diesem Rahmen diskutiert er auch die Möglichkeiten, anhand dieser Paradigmen Rückschlüsse sowohl auf den konditionierten als auch auf den unkonditionierten Zustand des Organismus' zu ziehen bzw. das Verhalten nach erfolgter Konditionierung für Vergleichszwecke von dem unkonditionierten Zustand abzugrenzen. In diesem Zusammenhang kritisiert Rescorla, die ursprüngliche Pawlowsche Konditionierung werde oftmals angesehen als

[...] *one-sided affair in which conditioning is either absent or excitatory* [...].
(Rescorla, 1967, S. 75)

und argumentiert, die Folgerung aus einem scheinbar unveränderten Verhalten des Organismus' darauf zu schließen, dass der Organismus nichts gelernt habe, sei nicht haltbar. Es müsse davon ausgegangen werden, dass der Organismus auch lernen könne, auf einen bestimmten Reiz nicht zu reagieren. In Bezug auf die differentielle Konditionierung bedeute dies, dass auch das Verhalten auf die Darbietung des CS– als Lernvorgang interpretiert werden müsse. Seiner Ansicht nach lerne der Proband, dass

[...] *"the CS is not followed by the US."* (Rescorla, 1967, S. 76)

Der CS– fungiere demnach als 'Sicherheitssignal' für den Probanden, dass kein Luftstoß folge. Die Differenzierung der beiden Stimuli durch den Probanden führe dazu, dass bei Darbietung des CS–, im Gegensatz zu der konditionierten Erregung auf die Darbietung des CS+, eine konditionierte Hemmung des Verhaltens ausgelöst werde (Rescorla, 1967).

Auch Menzel (2001) argumentiert, es könne nicht davon ausgegangen werden, dass der Organismus nur auf die Darbietung des CS+ etwas lerne. Bei Verwendung eines differentiellen Paradigmas sei stattdessen von zwei einander gegensätzlichen Prozessen auszugehen, einem exzitatorischen Prozess auf die Darbietung des CS+ und einem inhibitorischen auf die Darbietung des CS–.

Rescorla wiederum führt diese konditionierte Hemmung als Begründung dafür an, dass die Reaktion des Organismus' auf den CS– nicht als Kontrollvariable dienen könne und warnt davor, aus der Verwendung eines differentiellen Paradigmas (falsche) Schlussfolgerungen bezüglich des unkonditionierten Zustandes zu ziehen (1967). Als ein mögliches Paradigma, welches sich gut als Kontrollbedingung für das Erlernen der CR eigne, diskutiert der Autor die 'truly-random'-Bedingung. Bei dieser ist die Wahrscheinlichkeit, dass CS und UCS gepaart auftreten, gleich der Wahrscheinlichkeit, dass sie ungepaart auftreten. In diesem Fall sei es für den Probanden also nicht möglich, das Auftreten des UCS vorherzusagen; jegliche Konditionierung des Probanden könne daher ausgeschlossen werden. Diese sei daher - im Gegensatz zu der differentiellen Konditionierung - eine geeignete Kontrollbedingung für die Abgrenzung lernabhängiger Veränderungen.

Experimentelle Untersuchungen zur klassischen Lidschlagkonditionierung. In Untersuchungen zum konditionierten Lernen wird die differentielle Lidschlagkonditionierung - verglichen mit der 'einfachen' Konditionierung - nur selten verwendet. Dementsprechend wenige Studien liegen vor, welche sich mit den unterschiedlichen Prozessen bei dieser Form der Konditionierung beschäftigten.

Gould und Steinmetz (1994) untersuchten die Effekte der differentiellen Lidschlagkonditionierung bei Kaninchen anhand von ‘multi-unit’-Ableitungen. Es zeigte sich, dass die Aktivierungsmuster sowohl im cerebellären Cortex (in Region VI) als auch im Nucleus interpositus CS-abhängige Veränderungen aufwiesen. Während die Tiere zu Anfang des Trainings sowohl auf die Darbietung des CS+ als auch auf die des CS– mit stärkeren Aktivierungsmustern antworteten, reagierten die Tiere, nachdem sie zwischen CS+ und CS– zu unterscheiden gelernt hatten, nur auf den CS+ mit einer ausgeprägteren und zeitlich längeren Aktivierung.

Eine Schwachstelle von elektrophysiologischen Multielektroden-Ableitungen ist jedoch, dass lediglich exzitatorische und keine inhibitorischen Prozesse abgebildet werden können, da diese Methode, wie der Name schon sagt, die Ableitung der Aktivierung von Neuronenverbänden ermöglicht. Im allgemeinen sind die Aktivierungsmuster bei exzitatorischen Vorgängen stärker ausgeprägt als bei inhibitorischen Vorgängen, so dass sie leichter abzubilden sind. Gould und Steinmetz (1994) schlussfolgern dementsprechend, dass ihre Daten keinen Hinweis auf mögliche Inhibitions-Prozesse im cerebellären Cortex bei der differentiellen Konditionierung liefern.

In einer weiteren Studie untersuchten Miller und Steinmetz (1997) die konditionierungsabhängigen Änderungen der hippocampalen Aktivierungsmuster bei der verzögerten Konditionierung. Die Autoren fanden, dass zu Beginn des Trainings die hippocampale Aktivierung auf die Darbietung des CS+ in deutlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der CR stand. Auch auf die Darbietung des CS– beobachteten die Autoren eine lernabhängige Veränderung der hippocampalen Aktivierungen, die der bei Darbietung des CS+ stark ähnelte; diese trat jedoch nur zu Beginn des Trainings auf. Nachdem die Tiere gelernt hatten, dass auf den CS– kein UCS folgte, reagierten sie auf dessen Darbietung nicht weiter mit einer CR. Gleichzeitig konnten die anfänglichen Erhöhungen der hippocampalen Aktivierung bei Darbietung des CS– nicht mehr nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich, dass von dem Tag an, an dem die Kaninchen zwischen CS+ und CS– zu unterscheiden gelernt hatten (ermittelt anhand der gezeigten CRs), die hippocampale Aktivierung sich in ihrer zeitlichen Ausbildung der der CR angenähert hatte. Die Autoren schreiben

[...] hippocampal activity on CS+ trials on this day of behavioral discrimination criterion appeared to be more highly correlated with, and to more closely precede, the CR than was seen on the first session on which the conditioning criterion was reached. In summary, the hippocampus appeared to strongly encode the correct behavioral response on the day in which behavioral discrimination criterion was achieved. (Miller & Steinmetz, 1997, S. 74)

Eine weitere Möglichkeit, die bei Lernprozessen stattfindenden Vorgänge zu untersuchen, bietet die Verwendung von bildgebenden Verfahren. Diese ermöglichen die gleichzeiti-

ge Erfassung der Aktivierung weiterer neben dem Cerebellum und dem Hippocampus an dem Erlernen der CR beteiligter Gehirnstrukturen. Gerade bei der differentiellen (Lidschlag-)Konditionierung muss - im Vergleich zur 'einfachen' Konditionierung - davon ausgegangen werden, dass weitere Gehirnstrukturen an den Lernprozessen beteiligt sind.

Thus, it seems likely that other brain areas, such as cerebral cortex and limbic structures, are involved in discrimination and reversal conditioning and that efferents from these areas may influence cerebellar activity during conditioning. Indeed, it is likely that the neural systems involved in discrimination and reversal conditioning are relatively complex, especially when compared to simple delay conditioning involving a single CS. (Gould & Steinmetz, 1994, S. 105)

Ramnani et al. (2000) untersuchten die verzögerte Lidschlagkonditionierung mit der fMRT. Sie verwendeten ein Paradigma, bei dem lediglich auf die Hälfte der CS+ (in dieser Studie ein unangenehm lauter Ton) der UCS rechtsseitig dargeboten folgte; für die bessere Trennung der durch die Darbietung des CS+ zum einen und die des UCS zum anderen ausgelösten Aktivierungen, folgte auf die andere Hälfte der CS+-Darbietungen für die Probanden unvorhersagbar kein UCS. Im Einklang mit der Literatur zur verzögerten klassischen Konditionierung erlernten die Probanden die CR ohne sich dessen bewusst zu sein. Ramnani et al. (2000) fanden weiterhin eine lernspezifische Aktivierung im ipsilateralen Cerebellum sowie dem kontralateralen ventralen (prä-)motorischen Cortex. Ein schwächerer Effekt zeigte sich zudem im Hippocampus.

2.3 Zusammenfassung

Die klassische Konditionierung des Lidschlagreflexes wird dem Bereich des assoziativen Lernens zugeordnet. Charakteristisch für diese Form des Lernens ist, dass der Organismus eine Verbindung zwischen zwei Reizen herstellen muss. Hierbei ist wichtig, dass der eine Reiz, der CS, das Auftreten des anderen Reizes, des UCS, sicher ankündigt. Während dem Organismus bei der 'einfachen' Konditionierung lediglich zwei Stimuli dargeboten werden, CS und UCS, muss der Organismus bei der differentiellen Konditionierung zwischen zwei CSs unterscheiden, um die CR erlernen zu können. Im allgemeinen werden Bilder oder Töne als CS(s) und ein Luftstoß auf die Cornea des Versuchstieres bzw. Probanden als UCS verwendet. Vorteil der klassischen Lidschlagkonditionierung sind die gute Auslösbarkeit des Reflexes auch über einen längeren Zeitraum sowie die weitreichenden Erkenntnisse über die an der Verarbeitung beteiligten Prozesse innerhalb spezifischer Gehirnstrukturen.

Als häufigstes Paradigma hat die verzögerte Konditionierung Anwendung bei der Erforschung der dem (motorischen) Lernen zugrundeliegenden neuronalen Prozesse gefunden. Bei diesem Paradigma überlappen sich die Darbietungen von CS und UCS. Diese Form der Konditionierung wird dem prozeduralen Lernen zugeordnet, welches reflexartig erfolgen kann. Es hat sich herausgestellt, dass bei der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes das Cerebellum essentiell für das Erlernen der CR ist. V. a. die Beteiligung der Regionen IV/V und VI des cerebellären Cortex sowie des Nucleus interpositus' an der klassischen Lidschlagkonditionierung sind ausführlich untersucht und mehrfach bestätigt worden. Neben der verzögerten Konditionierung wird auch die Spurenkonditionierung häufig verwendet, welche Prozesse beinhaltet, die dem deklarativen Lernen zugesprochen werden. Zwischen der Darbietung des CS und des UCS liegt im Gegensatz zur verzögerten Konditionierung ein 'leeres Intervall'. Bei dieser Form der Konditionierung muss die Assoziation zwischen den Stimuli daher bewusst hergestellt werden, was die zusätzliche Verarbeitung auf hippocampaler Ebene erfordert. Zahlreiche Untersuchungen sowohl an Nagetieren als auch am Menschen haben gezeigt, dass es zu konditionierungsspezifischen Veränderungen der neuronalen Aktivierungsmuster sowohl im Cerebellum als auch im Hippocampus kommt. Läsionen in einer dieser beiden Strukturen beeinflussen zudem nachhaltig die Verarbeitung in der jeweils anderen Struktur und damit den Konditionierungsprozess als Ganzes.

Kapitel 3

Mechanismen assoziativen Lernens und beteiligte Gehirnstrukturen

3.1 Physiologische Grundlagen der klassischen Konditionierung

Wie bereits dargestellt wurde sind LTP und LTD zwei wichtige Mechanismen, die neuronalen Lernvorgängen zugrunde liegen (vgl. Kapitel 1.2). Sie ermöglichen die längerfristige Speicherung von Informationen durch das Aufrechterhalten bzw. die Inhibition neuronaler Aktivierung. Bei dem assoziativen Lernen sind dabei im allgemeinen zwei präsynaptische und eine postsynaptische Nervenzelle beteiligt. Der allgemeine Mechanismus soll hier kurz dargestellt werden, um ihn dann in den entsprechenden Kapiteln detaillierter besprechen zu können.

Für die Funktionsweise der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes wird angenommen, dass durch die Darbietung des CS eine präsynaptische Nervenzelle erregt wird. Diese allein reicht jedoch nicht aus, um die dieser Nervenzelle nachgeschaltete postsynaptische Zelle zum Feuern zu bringen. Erst die etwas verzögerte Darbietung des UCS, wodurch eine zweite präsynaptische Zelle erregt wird, die mit der gleichen postsynaptischen Zelle in Verbindung steht, führt zu einer Erregung der postsynaptischen Zelle. Hierdurch wird eine Lidschlussbewegung bewirkt. Dieses Feuern der postsynaptischen Zelle, ausgelöst durch die Aktivierung der zweiten präsynaptischen Zelle, verstärkt die Aktivität aller ihrer Synapsen, die zu diesem Zeitpunkt aktiv waren. Hiermit wird auch die Verbindung zu der ersten präsynaptischen Zelle, deren Erregung anfangs keinen Lidschluss auslöste, gestärkt. Treten nun die Aktivierungen dieser beiden Synapsen durch die wiederholte Darbietung des CS und des UCS mehrfach zeitlich gepaart auf, kann es durch den CS allein zum Feuern der postsynaptischen Zelle und damit zur Auslösung einer Lidschlussbewegung kommen. Auf diese Weise wird auf neurophysiologischer Ebene

das klassische Konditionieren des Lidschlussreflexes aufgebaut (Birbaumer & Schmidt, 1999).

Wie bereits in Kapitel 2 dargestellt wurde, erfordern unterschiedliche Formen der klassischen Konditionierung (Spuren- bzw. verzögerte Konditionierung) verschiedenartige Gedächtnisprozesse (implizite bzw. explizite), welche wiederum die Informationsverarbeitung in unterschiedlichen Gehirnregionen voraussetzen. Für das implizite Gedächtnis sind dies subcorticale Strukturen wie das Cerebellum, welches auch bei der Lidschlagkonditionierung eine wichtige Rolle spielt (vgl. Kapitel 3.2). Für das explizite Gedächtnis ist der im medialen Temporallappen gelegene Hippocampus von großer Bedeutung. Die in dieser Struktur ablaufenden Verarbeitungsprozesse bei der klassischen Konditionierung werden in Kapitel 3.3 dargestellt.

3.2 Prozedurales Lernen im Cerebellum

Das Cerebellum (häufig verwendet wird auch der Begriff des Kleinhirns) liegt im evolutionsgeschichtlich gesehen ‘alten’ Teil des Gehirns (siehe Abbildung 3.1). Es ist damit Teil des Bereichs des Gehirns, der für eher grundlegende Funktionen zuständig ist. So spielt das Cerebellum eine wichtige Rolle bei der Koordination von Bewegungen, deren exakter und zeitlich genauer Durchführung und Kontrolle sowie deren Fehlererkennung (Snider, 1950; Ivry, Keele & Diener, 1988; Ivry & Keele, 1989; Keele & Ivry, 1991; Springer & Deutsch, 1998; Anderson, 2001). Schädigungen des Cerebellums führen daher zu Beeinträchtigungen des Gleichgewichts, zu Haltungsfehlern und gestörten feinmotorischen Fertigkeiten.

Auch die Durchführung kognitiver und gedächtnisbildender Prozesse werden dem Cerebellum zugeordnet. In Bezug auf die klassische Konditionierung des Lidschlagreflexes schreiben Thompson et al. (1984):

It seems a very reasonable possibility that the memory trace for learning of classical (and instrumental?) discrete, adaptive motor responses occurs in the cerebellum. Perhaps the most prominent feature of such learned responses is their precise timing. At least in aversive learning, the CR is under very strong control by the CS-UCS interval in terms of onset latency and temporal morphology, and is always timed to be at maximum at or shortly before the time when the onset of the UCS occurs. The cerebellum is very well designed to provide such precise timing. (S. 432)

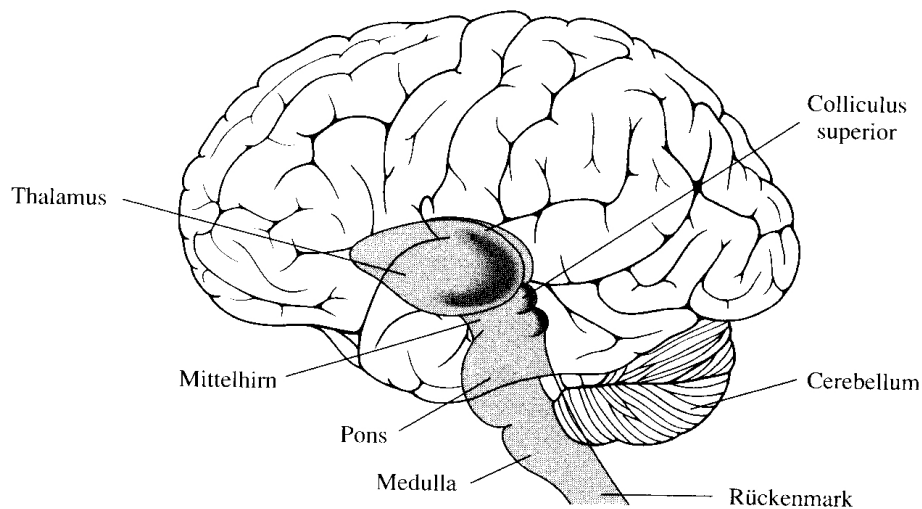


Abbildung 3.1: Lokalisation des Cerebellums und weiterer subcorticaler Gehirnstrukturen. (aus: Springer & Deutsch, 1998)

3.2.1 Morphologie des Cerebellums

Die Oberfläche des Cerebellums weist dichte Windungen, sogenannte Folia¹, auf. Es handelt sich um einen äußeren Mantel aus grauer Substanz, die Kleinhirnrinde, welche das aus weißer Substanz bestehende Mark sowie vier paarige Kerne umschließt. Neben den zum Nucleus interpositus zusammengefassten Nuclei emboliformis und globosus zählen hierzu der Nucleus fastigii sowie der Nucleus dentatus. Die beiden Kleinhirnhälften verbindet ein schmaler, länglicher Streifen, der Vermis². Vermis und Kleinhirnhemisphären stehen mit den verschiedenen cerebellären Kernen und den jeweiligen Komponenten der absteigenden Systeme in Verbindung. Das Cerebellum sendet selbst keine direkten Projektionen zu motorischen Neuronen oder den Interneuronen im Rückenmark, sondern steht über drei wichtige Faserzüge mit diesen in Verbindung: die superioren, medialen und inferioren Pedunculi. In diesen verlaufen alle afferenten Fasern, die zur Kleinhirnrinde gelangen, und alle efferenten Fasern, die in den Kleinhirnkernen entspringen und von dort zu den anderen Gehirnstrukturen ziehen (Kandel et al., 1996). Die Verschaltung ist dabei vorwiegend intrahemisphärisch organisiert. Der äußere Mantel des Cerebellums, die Kleinhirnrinde, setzt sich aus drei Schichten zusammen, aus der Molekularschicht, der Purkinje-Zellschicht und der Körnerzellschicht. Ihre Inputs erhält die Kleinhirnrinde von den Moos- und den Kletterfasern, die beide im Hirnstamm entspringen. Der Output der Kleinhirnrinde verläuft allein über die Purkinje-Zellen.

¹Folia (lat.) = Blätter

²Vermis (lat.) = Wurm

Die Axone der Kletterfasern ranken und verzweigen sich entlang der Dendriten der Purkinje-Zellen und enden schließlich an ihnen. Jede Purkinje-Zelle wird dabei von nur einer Kletterfaser kontaktiert. Das Axon einer Kletterfaser kann sich allerdings unterhalb der Kleinhirnrinde verzweigen und so mit mehreren Purkinje-Zellen in Verbindung treten. Die Kletterfasern entspringen der unteren Olive im Hirnstamm; sie wirken auf die Purkinje-Zellen stark erregend. Die andere Sorte von Eingangsfasern, die Moosfasern, kommen aus dem Rückenmark, aus der Brücke und aus weiteren Kernen des Hirnstamms. Auch sie wirken auf die Purkinje-Zellen erregend. Die Moosfasern ziehen zum einen zu den Körnerzellen des Cerebellums, wo sie mit vielen Verzweigungen enden. Die Axone dieser Körnerzellen, Parallelfasern genannt, nehmen Kontakt mit den Dendriten der Purkinje-Zellen auf. Zum anderen ziehen die Moosfasern direkt zu den tiefergelegenen Kleinhirnkernen, wo sie ebenfalls exzitatorisch wirken (Braitenberg & Schüz, 2001). Beide Inputs des Cerebellums laufen also auf den Purkinje-Zellen zusammen und wirken auf diese erregend. Die Purkinje-Zellen wiederum hemmen die ihnen nachgeschalteten cerebellären Nuclei anhand von IPSPs (Ito, 1984).

Purkinje-Zellen haben, wie inzwischen gezeigt werden konnte, einen typischen Aufbau, der an dem ausgeprägten Dendritenwuchs auszumachen ist (siehe Abbildungen 3.2 und 3.3). Die Purkinje-Zellen selbst sind wichtig, weil sie die einzigen Ausgangsneurone der Kleinhirnrinde sind. Sie verlassen die Kleinhirnrinde und projizieren monosynaptisch auf die bilateralen Kleinhirnkernkerne tief im Cerebellum. Die Projektion der Purkinje-Zellen auf die Kleinhirnkernkerne folgt einem streng topographischen Prinzip. Die Zellen der lateralen Hemisphärenanteile projizieren auf den Nucleus dentatus, die der (inter-)medialen Hemisphärenanteile auf den Nucleus interpositus und die Zellen der Region X und des Vermis projizieren auf die Nuclei fastigii und vestibularis lateralis. Die cerebellären Nuclei haben ihrerseits spezifische Projektionen zu definierten Gebieten; so projiziert der Nucleus interpositus z. B. auf den Nucleus ruber. Strukturen, die auf den Nucleus interpositus (und den Nucleus fastigii) projizieren, sind daher mit den absteigenden Systemen verschaltet, welche für die Bewegungsausführung notwendig sind (Yeo, Hardiman & Glickstein, 1985c; Shepherd, 1993; Kandel et al., 1996; Illert & Kuhtz-Buschbeck, 2001).

Das Cerebellum lässt sich aufgrund seiner Morphologie in mehrere ‘Lobes’³ - und diese wiederum in mehrere ‘Lobules’⁴ - unterteilen. Es wurden verschiedene Terminologien zur Definierung der Lappen aufgestellt. Sowohl die von Bolk (1906) ursprünglich verwendete Nomenclatur für die Beschreibung der Hemisphären des Cerebellums (z. B. ansiformer Bereich des Cerebellums) als auch die von Larsell (1953) vorgestellte Einteilung, welche die Lappchen des Vermis von I bis X und die der Hemisphären von HII bis HVIIB nummeriert, finden heute noch Anwendung. Die von Schmähmann, Doyon, Toga, Petrides und Evans (2000) vorgeschlagene Nomenclatur orientiert sich stark an der Benennung

³Lobe (engl.) = Lappen

⁴Lobule (engl.) = Lappchen

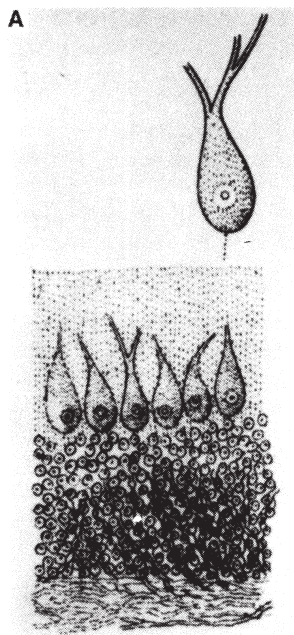


Abbildung 3.2: Nervenzellen im Cerebellum 1837 von J. Purkinje dargestellt; die großen Zellen wurden nach ihm benannt. (aus: Shepherd, 1993)

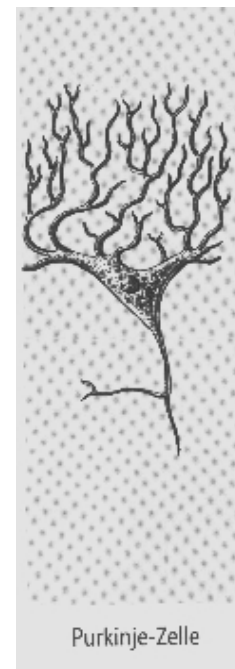


Abbildung 3.3: Nach heutigen Darstellungsverfahren weisen Purkinje-Zellen einen regelrechten Dendritenbaum auf. (aus: Birbaumer & Schmidt, 1999)

Larsells und nummeriert sowohl den Vermis als auch die Hemisphären von I bis X; die Region VII des Vermis ist dabei unterteilt in VIIAf, VIIAt und VIIB, die Region VII der Hemisphären in CrusI, CrusII und VIIB. Diese zuletzt genannte Terminologie wird in dieser Arbeit für die Beschreibung der einzelnen cerebellären Regionen verwendet.

3.2.2 Lernen durch Langzeitdepression

Die neuronalen Verbindungen, über die die Informationen der sensorischen Inputs (des CS und des UCS) in den cerebellären Cortex und den Nucleus interpositus gelangen, in denen die für das Erlernen der CR notwendigen Verarbeitungsprozesse stattfinden, scheinen relativ gesichert zu sein. So besteht der CS-Pfad wahrscheinlich aus sensorischen Projektionen zu den Brückenkernen, deren Moosfasern (über die Parallelfasern) dann zu den Purkinje-Zellen und zum Nucleus interpositus projizieren. Der UCS-Pfad besteht vermutlich aus somatosensorischen Projektionen zum Hirnstamm sowie zum dorsalen accessorischen Teil der unteren Olive, der über die Kletterfasern zu den Purkinje-Zellen und zum Nucleus interpositus projiziert. Die Ausgangsbahn des Nucleus interpositus führt über den Nucleus ruber zu den Ausgangskernen des Hirnstamms (siehe Abbildung 3.4) (Thompson, 1986; Thompson & Krupa, 1994; Hansel, Linden & D'Angelo, 2001).

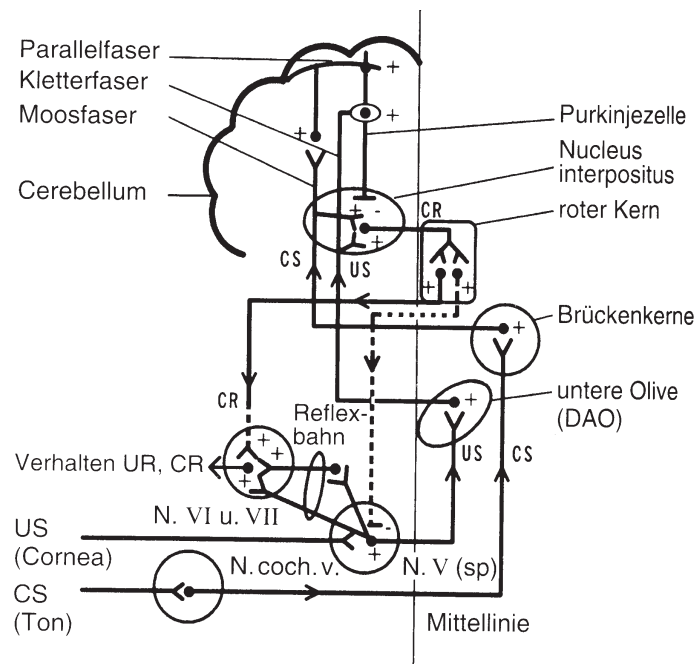


Abbildung 3.4: Die Information des CS (Ton oder Bild) gelangt über die auditorische bzw. visuelle Bahn in die Kleinhirnrinde und in den Nucleus interpositus. Der UCS (Luftstoß) gelangt einige Hundert Millisekunden später über den Nervus Trigeminus und die Olive ebenfalls in diese beiden Bereiche des Cerebellums. UCR bzw. CR (Lidschluss) werden vom Nucleus interpositus, der von der Kleinhirnrinde gehemmt wird (und selbst diese erregt), an die motorischen Kerne des Hirnstamms geleitet. Die gestrichelte Linie gibt eine hemmende Verbindung vom roten Kern zum spinalen Trigeminskern an; vermutlich ermöglicht sie es, die Aktivierung der Kletterfasern durch den UCS nach der CR zu dämpfen. + bedeutet synaptische Erregung, – bedeutet Hemmung. (aus: Shepherd, 1993, nach Thompson, 1986)

Yeo et al. (1985) beschreiben diese neuronale Verschaltung innerhalb des Cerebellums folgendermaßen:

... the unique, dual input to cerebellar cortex, from mossy and climbing fibres, provides the type of stimulus convergence necessary for associative learning. Information arriving at the cerebellar cortex through the mossy fibre system activates Purkinje cells via granule cells and their parallel fibres. The models propose that these connections are modifiable under the control of climbing fibres from the inferior olive. (S. 111)

Bereits Marr (1969) hatte ein Modell aufgestellt, nach dem die Kletterfasern fähig sein sollten, die Vorgänge an den Synapsen zwischen Purkinje-Zellen und Parallelfasern zu modifizieren, um den cerebellären Output dem gewünschten motorischen Befehl anzupassen. Er vermutete, dass die Erregung der Purkinje-Zellen durch die gemeinsame Akti-

vierung von Kletterfasern und Parallelfasern zu einer LTP an den Parallelfaser-Purkinje-Zelle-Synapsen führen würde. Zwei Jahre später modifizierte Albus (1971) dieses Modell dahingehend, dass er statt der vermuteten LTP eine LTD an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen beschrieb.

Auch wenn einige der Annahmen, auf denen das Modell Marrs basierte, sich inzwischen als ungenau oder falsch erwiesen haben, bauen die derzeitigen Erkenntnisse über die Prozesse, die im cerebellären Cortex während der Konditionierung des Lidschlagreflexes ablaufen, auf seinem Grundgedanken auf. Diese Prozesse sollen nun beschrieben werden.

Der Ort des Lernens im Cerebellum sind die plastischen Purkinje-Zellen. Jede Purkinje-Zelle erhält Inputs von vielen verschiedenen Parallelfasern, aber nur von einer einzigen Kletterfaser. Nur die enge zeitliche Aktivierung dieser beiden Faserarten führt zu einer Erregung der Purkinje-Zelle (Kandel et al., 1996; Linden, 1996; Jörntell & Ekerot, 2002). An den zahlreichen Synapsen der Parallelfasern erzeugte postsynaptische Potentiale führen jedoch nur dann in den Purkinje-Zellen zu einem Aktionspotential, wenn sie sich aufsummieren. Die Aktionspotentiale der Parallelfasern werden ‘simple spike’ genannt. Während die Parallelfasern spontan bei hoher Rate feuern (50-100 Impulse s⁻¹), treten die Aktionspotentiale der Kletterfasern sehr selten auf (ca. 1 Impuls s⁻¹). Diese erzeugen allerdings sehr große postsynaptische Potentiale, welche ein großes Aktionspotential auslösen (‘complex spike’). Die Folge ist eine kurzfristige Erhöhung der Empfindlichkeit der Purkinje-Zellen bezüglich der von den Parallelfasern übertragenen Signale. Werden die zwei Eingänge zu den Purkinje-Zellen, Kletterfasern und Parallelfasern, nun wiederholt kurz hintereinander erregt, so wird die Übertragung an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen für mehrere Stunden herabgesetzt, es tritt eine assoziative Langzeitdepression (LTD) ein (Ito, Sakurai & Tongroach, 1982). Diese LTD an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen wird von verschiedenen Autoren als entscheidendes Moment für motorisches Lernen im Cerebellum angesehen (Crepel, Hemart, Jaillard & Daniel, 1996; Kano, 1996).

In the cerebellar cortex, long-term depression (LTD) of excitatory parallel fiber (PF) synapse ... is thought to be a cellular basis of motor learning in the cerebellum. (Kano, 1996, S.354)

Für die Auslösung einer LTD ist die Aktivierung der AMPA⁵-Rezeptoren sowie die Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat an den entsprechenden Synapsen notwendig. Desweiteren werden der postsynaptische Ca²⁺-Einstrom an der Synapse zwischen Kletterfaser und Purkinje-Zelle sowie die Beteiligung von Second-Messengern (z. B. Nitric Oxid) an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zelle diskutiert (Crepel et al., 1996; Linden, 1996; Daniel, Levenes & Crepel, 1998).

⁵AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid

Die LTD in der Kleinhirnrinde führt zu einer Verminderung der Aktivierung der Purkinje-Zellen, wodurch eine Disinhibition der Synapsen zwischen Purkinje-Zellen und cerebellären Kernen entsteht. Hierdurch wird der Nucleus interpositus (normalerweise vom cerebellären Cortex gehemmt) enthemmt. Die LTP und LTD an den Synapsen zwischen Purkinje-Zellen und cerebellären Nuclei und deren Beteiligung an der klassischen Lidschlagkonditionierung sind noch nicht in gleicher Weise erforscht wie die LTD im cerebellären Cortex (Hesslow, 1994b; Hansel et al., 2001).

A number of PCs [Purkinje cells] showed CR-related decreases in simple spike firing that antedated CRs. These cells are particularly interesting because, if they were causally related to CRs, their activity implies a CR-related release of PC-mediated inhibition of deep nuclear cells, thereby allowing the latter to excite premotor components of the CR pathway. (Berthier & Moore, 1986, S. 348)

Auch wenn die einzelnen neuronalen Vorgänge bei der klassischen Lidschlagkonditionierung noch nicht geklärt sind, so kann auf jeden Fall davon ausgegangen werden, dass die an den Purkinje-Zellen auftretende Plastizität von großer Bedeutung ist. Ob es sich dabei tatsächlich um die oben beschriebene LTD zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen handelt oder aber um eine erst kürzlich beschriebene langanhaltende Depression der auf die Purkinje-Zellen projizierenden Fasern (Jörntell & Ekerot, 2002), ist derzeit noch ungeklärt.

Bao, Chen, Kim und Thompson (2002) untersuchten zudem die Vorgänge an den Synapsen zwischen Moosfasern und cerebellären Kernen und fanden, dass eine Modifikation dieser Synapsen für das Erlernen der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung notwendig sei. In der Akquisitionsphase führt also vermutlich die gepaarte Darbietung von CS und UCS zu einer LTD, welche die Ausbildung der CR ermöglicht. Die Unterdrückung der CR in der Extinktionsphase wird auf das Auftreten der LTP zwischen Körnerzellen und Purkinje-Zellen zurückgeführt (Garcia et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neuronalen Vorgänge im Cerebellum, die zu dem Erlernen der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung führen, geklärt zu sein scheinen. So wird die LTD an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen, welche die Aktivierung der Purkinje-Zellen vermindert und damit eine Disinhibition des Nucleus interpositus bewirkt, für das Auftreten der CR auf die Darbietung des CS(+) verantwortlich gemacht. Dennoch ist die Wissenschaft bei der Erforschung der cerebellären Prozesse bei der klassischen Lidschlagkonditionierung noch nicht zum Stillstand gekommen. Vielmehr gilt es, auch die Effekte von LTD und LTP an den weiteren im Cerebellum vorkommenden Synapsen zu klären und ihren möglichen Einfluss auf Lernprozesse zu klären. Wie dargestellt wurde, dient Abbildung 3.4 als Modell für

die neuronalen Verbindungen bei der Konditionierung des klassischen Lidschlagreflexes. Man geht jedoch von einer allgemeinen Beteiligung des Kleinhirns an Lernvorgängen von motorischen Antworten (v.a. bei der Verwendung eines aversiven UCS bei der klassischen Konditionierung) aus (Thompson et al., 1984).

3.3 Deklaratives Lernen im Hippocampus

Der Hippocampus⁶ ist die größte der limbischen Strukturen, zu denen unter anderem auch das Septum und der Gyrus cinguli gehören. Das limbische System befindet sich an der Grenze zwischen Cortex und den subcorticalen Strukturen (siehe Abbildung 3.5). Zu der hippocampalen Formation werden neben dem Hippocampus der Gyrus dentatus und das Subiculum (auch hippocampaler Gyrus genannt) gezählt. Der Hippocampus erhält über den entorhinalen Cortex Informationen aus den Assoziationsfeldern des Neocortex sowie aus Teilen des limbischen Systems. Die Hippocampi beider Hemisphären sind über Kommissuren eng miteinander verbunden. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln angesprochen (siehe Kapitel 2.1, 2.2.2 und 2.2.3), ist der Hippocampus an der Bildung von Gedächtnisinhalten beteiligt.

The simplest answer to the question, "What does the hippocampus do?" is "Memory". (Eichenbaum et al., 1992, S. 2)

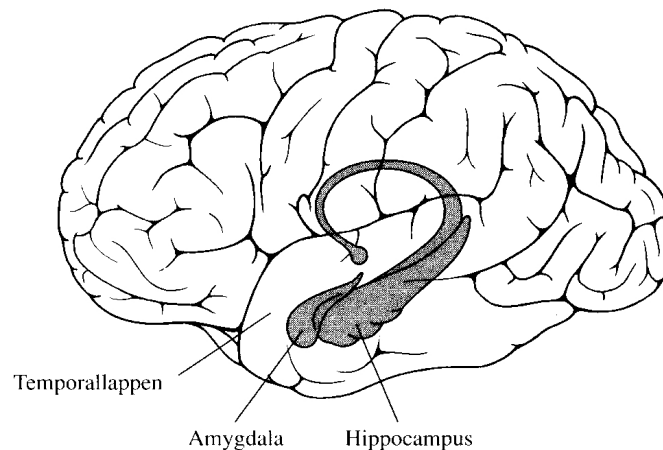


Abbildung 3.5: Lokalisation des Temporallappens mit den Strukturen Hippocampus und Amygdala. (aus: Springer & Deutsch, 1998)

Diese gedächtnisbildende Funktion des Hippocampus' bezieht sich auf deklarative Gedächtnisinhalte und deren vorübergehende Verarbeitung (vgl. Kapitel 2.1). Alle Verbindungen

⁶Hippocampus (griech.) = Seepferdchen

des Hippocampus' sind reziprok, das heißt, dass der Hippocampus auch efferente Verbindungen zu den Assoziationscortices hat. Es wird davon ausgegangen, dass in diesen Cortices die eigentlichen neuronalen Veränderungen stattfinden, welche für die langfristige Speicherung der Gedächtnisinhalte notwendig sind. Verletzungen im Hippocampus stören die Abspeicherung neuer Informationen; Ereignisse, die vor der Läsion auftraten, werden jedoch relativ gut behalten (Squire & Kandel, 1999).

Hippocampale Läsionen schränken dagegen nicht die Fähigkeit ein, implizite Erinnerungen zu erwerben, also Gedächtnisinhalte, die sich der bewussten Aufmerksamkeit entziehen. Bei Verletzungen des Hippocampus' kann es daher zu dem paradoxen Effekt kommen, dass diese Patienten lernen, neue Aufgaben zu bewältigen, sich aber nicht daran erinnern können, es getan zu haben (Kandel et al., 1996; Kolb & Whishaw, 1996).

Desweiteren werden dem Hippocampus die Bildung von Assoziationen zwischen Reizen und der flexible Umgang mit diesen Assoziationen in neuen Situationen zugesprochen (Eichenbaum et al., 1992; Calabrese, 1997; Eichenbaum, 1997). Die Verarbeitung bekannter Reize scheint im posterioren Hippocampus stattzufinden. Unerwartete Ereignisse dagegen erfordern die Verarbeitung im anterioren Hippocampus (Strange, Fletcher, Henson, Friston & Dolan, 1999).

3.3.1 Morphologie des Hippocampus'

Der Hippocampus ist in mehrere Regionen untergliedert; diese werden mit CA1-CA4 bezeichnet. Die Abkürzung 'CA' stammt von 'Cornu Ammonis' (oder Ammonshorn), wie der Hippocampus auch genannt wird. Der Hippocampus besitzt drei wichtige afferente Verbindungswege, den Tractus perforans, die Moosfasern und die Schaffer-Kollateralen (siehe Abbildung 3.6). Der Tractus perforans entspringt im entorhinalen Cortex, seine Axone enden auf den Körnerzellen des Gyrus dentatus. Die Axone dieser Körnerzellen, die Moosfasern, bilden ihrerseits ein Faserbündel und laufen zu den Pyramidenzellen der CA3-Region des Hippocampus'. Aus diesen Pyramidenzellen entspringen wiederum erregende Axonkollateralen, die Schaffer-Kollateralen, welche zu den Pyramidenzellen in der Region CA1 ziehen. Aus der Anordnung der Fasern der Hippocampusformation folgt, dass die Informationsverarbeitung zyklisch erfolgt - Scharen von parallel angeordneten Fasern geben ihre Signale an jeweils nachfolgende Faserbündel weiter, bis die Fasern der vierten Region schließlich wieder auf die der ersten projizieren (Amaral & Witter, 1989; Braitenberg & Schüz, 2001).

3.3.2 Lernen durch Langzeitpotenzierung

Die im Hippocampus auftretende Langzeitpotenzierung (LTP) wurde erstmals von Bliss und Lomo (1973) beschrieben (vgl. Kapitel 1.2.1). Die Funktion der hippocampalen LTP

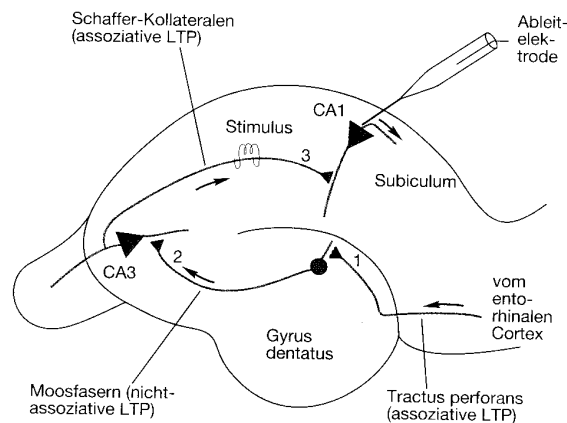


Abbildung 3.6: Darstellung der drei großen afferenten Faserzüge des Hippocampus'. (aus: Kolb & Whishaw, 1996)

bei der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes ist nicht in gleicher Weise geklärt wie die der im Cerebellum auftretenden LTD. Daher können an dieser Stelle nur einige erste Erkenntnisse bezüglich der im Hippocampus ablaufenden Prozesse formuliert werden.

Wie in Kapitel 1.2.1 bereits angesprochen, treten im Hippocampus zwei Formen von LTP auf. Als Voraussetzung für die LTP zwischen den Schaffer-Kollateralen und den Pyramidenzellen der CA1-Region gelten zwei assoziative Mechanismen. Zum einen müssen mehrere afferente Fasern gleichzeitig aktiviert werden, um eine simultane Erregung von prä- und postsynaptischem Neuron zu bewirken (vgl. Hebb-Regel, Kapitel 1). Zum anderen muss eine aktivitätsabhängige präsynaptische Verstärkung auftreten, welche zu einer Aufrechterhaltung der Ausschüttung des Transmitters aus der präsynaptischen Membran führt. Hierfür werden retrograde Messenger aus der postsynaptischen Zelle ausgeschüttet, welche die Transmitterausschüttung auch dann noch sicherstellen, wenn die präsynaptische Zelle nicht mehr aktiviert wird. Die zeitlich simultane Aktivierung von prä- und postsynaptischen Neuronen führt sowohl zu einer funktionellen als auch zu einer anatomischen Stärkung der Verbindung zwischen der prä- und der postsynaptischen Membran. Die LTP tritt daher spezifisch an den Synapsen auf, die durch den Reiz aktiviert wurden (Kandel et al., 1996; Birbaumer & Schmidt, 2001b).

Thus, like memory, LTP is most readily induced when distinct stimuli are presented in close temporal contiguity. With regard to "specificity", hippocampal LTP is specific in that only those fibers which participated in the induction of LTP display potentiation. (Eichenbaum et al., 1992, S. 27)

Im Gegensatz zu dieser auf assoziativen Prozessen beruhenden LTP zwischen Schaffer-Kollateralen und CA1-Pyramidenzellen ist die LTP zwischen Moosfasern und CA3-Pyramidenzellen nichtassoziativ. Das heißt, dass das Eingangssignal nicht notwendigerweise mit einem anderen afferenten Signal oder mit der Depolarisierung der postsynaptischen Zelle gekoppelt sein muss. Vielmehr scheint ein präsynaptischer Ca^{2+} -Einstrom für die Entstehung einer LTP auszureichen.

Bei beiden Formen der hippocampalen LTP scheint die exzitatorisch wirkende Aminosäure Glutamat als Überträgerstoff zwischen prä- und postsynaptischer Zelle zu fungieren, welche je nach Art der LTP AMPA- bzw. NMDA⁷-Rezeptoren besetzt (Birbaumer & Schmidt, 1999; Rosenzweig et al., 1999).

Die stärksten Effekte der LTP lassen sich durch Reizung im natürlichen Rhythmus der hippocampalen Afferenzen erzielen. Dieser liegt bei Tieren in Lern-Situationen bei 4-8 Hz (γ -Rhythmus). Mit Stimulierung in diesem Rhythmus lässt sich das Phänomen der assoziativen LTP in der CA1-Region des Hippocampus⁷ sehr gut zeigen. Dies ist deshalb besonders interessant, weil die CA1-Region für die Konditionierung von Verhalten von Bedeutung zu sein scheint. So wird bei simultaner Reizung eines Neurons mit einem schwachen CS und einem starken exzitatorischen UCS auch das EPSP auf den CS erhöht und verlängert (Birbaumer & Schmidt, 1999).

Aber auch der Einfluss von LTP bei der klassischen Lidschlagkonditionierung in anderen hippocampalen Regionen kann nicht ausgeschlossen werden. So berichten Berger und Thompson (1978):

Data on LTP indicate that hippocampal cells in all three major areas investigated in this study - dentate, CA3 and CA1 - have the neurophysiological capability of responding with the fast rate of plasticity described during NM conditioning. (S. 343)

In einer weiteren Untersuchung von Berger (1984a) erhielten Kaninchen vor der Konditionierung des Lidschlagreflexes entweder eine 'high-frequency'-Stimulation des Tractus perforans, welche eine LTP auslöste, oder eine 'low-frequency'-Stimulation, welche keine LTP auslöste. Die Kaninchen der 'high-frequency'-Gruppe erlernten die CR in der anschließenden Lidschlagkonditionierung schneller als die Kaninchen der 'low-frequency'-Gruppe.

Die Bedeutung der hippocampalen LTP bei der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes ist unbestritten. Ungeklärt ist bisher jedoch, ob die Ausbildung der LTP in lediglich einer Region des Hippocampus⁷ ausreicht oder ob verschiedene Regionen an dem Konditionierungsprozess teilhaben.

⁷NMDA = N-methyl-D-aspartat

Kapitel 4

Erfassung von Gehirnaktivität durch bildgebende Verfahren

When a population of neurons experiences membrane polarity changes during activation, measurable electrical and magnetic changes in the brain are created. Because of the energy requirements of membrane repolarization and neurotransmitter synthesis, brain activation also causes a measurable increase in neuronal metabolism. Through incompletely understood mechanisms these changes are accompanied by changes in blood flow, volume, and oxygenation. All techniques for assessing human brain function are based on the detection and measurement of . . . electrical, magnetic, metabolic, and hemodynamic changes that are spatially and temporally associated with neuronal activation.
(Bandettini & Wong, 1998, S. 493)

Die von Bandettini und Wong (1998) beschriebenen Vorgänge bei Aktivierung von Neuronenverbänden sind mit unterschiedlichen Messverfahren abbildbar. Hierzu gehört die Ableitung der bei Aktivierung von Nervenzellverbänden auftretenden Potentialänderungen mittels Electroencephalographie (EEG) bzw. des extracraniellen Magnetfeldes mittels Magnetoencephalographie (MEG). Diese beiden Verfahren ermöglichen die kontinuierliche Ableitung des zeitlichen Verlaufs neuronaler (informationsverarbeitender) Prozesse mit einer Zeitauflösung im Millisekunden-Bereich.

Bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können aktive Gehirnregionen mit hoher Genauigkeit lokalisieren. Die erreichbare Zeitauflösung liegt aber deutlich unter der von EEG und MEG (größer 100 ms).

Während sich also EEG und MEG für die Erfassung der zeitlichen Auflösung zentralnervöser Prozesse eignen, liegt der Vorteil von fMRT und PET in ihrer räumlichen

Auflösung. Im Folgenden sollen die beiden Verfahren kurz näher beschrieben werden, welche in dieser Arbeit Anwendung fanden, die Magnetoencephalographie und die funktionelle Magnetresonanztomographie. Nach Ansicht von Birbaumer und Schmidt (1999) erlauben v. a. diese beiden Verfahren

[...] nichtinvasive Einblicke in kortikale und subkortikale Hirnbereiche mit bisher nicht gekannter örtlicher und zeitlicher Präzision [...] (S. 7)

und stellen damit einen wichtigen Zugang zur Erforschung der Zusammenhänge zwischen Gehirn und Verhalten beim Menschen dar.

4.1 Magnetoencephalographie

Die Messung der elektrischen Potentialverteilungen auf der Kopfoberfläche anhand des EEGs gehört seit den 50er Jahren zu den Standarddiagnoseverfahren der Medizin. Erst seit den 60er Jahren technisch möglich ist dagegen die Aufzeichnung der Magnetfelder, die zusammen mit den elektrischen Feldern durch neuronale Aktivität in spezifischen Bereichen des Gehirns erzeugt werden. Sind lediglich einzelne Neurone aktiv, so entstehen extrem schwache und schwer messbare magnetische Felder. Unter bestimmten Bedingungen aber, wie beispielsweise nach externer Stimulation, liefern die Felder mehrerer gleichzeitig tätiger Nervenzellen gemeinsam ein so starkes magnetisches Signal, dass man es extracraniell messen kann. Die Aufzeichnung solcher bei Gehirnaktivität entstehender magnetischer Felder wird als Magnetoencephalographie (MEG) bezeichnet. Elektromagnetische Quellen im Cortex bestehen dabei aus einer Gruppe von ca. 10000 benachbarter Zellen mit gleicher Orientierung, die synchron erregt oder gehemmt werden. Die synchrone Aktivität dieser Nervenzellen bewirkt eine teilweise Überlagerung der von den einzelnen Zellen erzeugten Magnetfelder, wodurch sich die Quelle als Ganzes aus dem Rauschen der übrigen Zellaktivitäten heraus hebt. In der MEG (wie auch in der EEG) spiegeln sich im wesentlichen erregende postsynaptische Potentiale (EPSPs) der Pyramidenzellen wider (Scherg, 1997).

Analog zu den sogenannten evozierten Potentialen in der EEG kann man auch mit der MEG Reaktionen auf externe Reize messen. So bewirkt ein optischer, akustischer oder somatosensorischer Reiz eine messbare Veränderung in der Verteilung der magnetischen Flussdichte, die man über einer bestimmten Hirnregion mit Hilfe der MEG messen kann. Durch die Mittelung der gemessenen Hirnantworten auf mehrere wiederholt applizierte Reize reduziert sich das statistische Hintergrundrauschen und die evozierten Felder treten hervor.

Die Aufzeichnung dieser magnetischen Feldänderungen mit Hilfe der MEG stellt (neben der Aufzeichnung der Potentialänderungen anhand der EEG)

[...] einen wichtigen Zugang zur Klärung der Beziehungen zwischen sensorischen, motorischen und kognitiven Prozessen und deren neuronalen Grundlagen dar. (Birbaumer & Schmidt, 2001a, S. 389)

Die Magnetfelder werden durch umliegende Schichten wie Hirnhaut, Cerebrospinalflüssigkeit und Schädelknochen nicht beeinflusst, daher ist die MEG besonders gut geeignet, Quellen elektrischer Aktivität aufzuspüren. Sie hat zudem bei gleicher sehr guter Zeitauflösung eine etwas bessere Ortsauflösung als die EEG, da die magnetische Leitfähigkeit des Hirngewebes und damit die Ausbreitung des Signals geringer ist als die elektrische Leitfähigkeit. Die EEG reagiert jedoch sensibler auf Ungenauigkeiten des Kopfmodells. Ein weiterer Unterschied zwischen EEG und MEG besteht darin, dass nur tangentielle Dipole, deren Orientierung parallel zur Kopfoberfläche orientiert sind, ein magnetisches Feld produzieren, das außerhalb des Kopfes messbar ist. Im Vergleich dazu eignet sich die EEG für die Ableitung der Aktivität radialer Quellen (Birbaumer & Schmidt, 1999).

Aufgrund der leichten Störbarkeit der MEG-Ableitung durch externe magnetische Felder, muss die Messung in einem Raum durchgeführt werden, der gegen jegliche andere magnetische Einflüsse abgeschirmt ist. Während der Messung dürfen daher auch keine magnetischen Gegenstände im oder am Körper der zu untersuchenden Person verbleiben. Für die Ableitung dieser extrem schwachen Magnetfelder sind supraleitende Spulen (sogenannte ‘superconducting quantum interference devices’, SQUIDS) notwendig, welche mit flüssigem Helium gekühlt werden. Sie befinden sich in einer helmähnlichen Vorrichtung (dem ‘dewar’). Mit ihrer Hilfe werden die parallel zur Cortexoberfläche verlaufenden magnetischen Felder gemessen und in elektrische Signale umgewandelt. Anhand dieser Signale lässt sich dann im dreidimensionalen Raum die Lokalisation der Zellgruppen errechnen, welche das gemessene Feld erzeugt haben.

Die hierbei verwendete Auswertungsprozedur wird Quellenanalyse genannt. Es stehen zwei verschiedene Arten von Quellen zur Verfügung, anhand derer das ermittelte Signal abgebildet werden kann. Zum einen gibt es ‘Dipole’, die die Berechnung sowohl der Lokalisation als auch der Orientierung einer gemessenen Gehirnaktivität ermöglichen. Zum anderen gibt es ‘regionale Quellen’, welche lediglich die Lokalisation einer gemessenen Aktivierung ermitteln; sie beruhen auf zwei Signalverläufen, deren Orientierungen orthogonal zueinander stehen.

Bei der Quellenanalyse kann sowohl explorativ als auch theoretisch begründet vorgegangen werden. So können eine oder mehrere Quellen an beliebige Stellen eines vorgegebenen Gehirns plziert werden. Das Programm erstellt dann anhand dieser vorgegebenen Quellen den besten ‘fit’, es ermittelt also die Gehirnregion(en) und die entsprechenden

Orientierungen der (einzelnen) Quellen, die am besten das gemessene Signal erklären. Dieser Vorgang kann mit beliebig vielen Quellen durchgeführt werden. Eine solche Vorgehensweise kann jedoch in manchen Fällen den Nachteil haben, dass keine eindeutigen Lösungen berechenbar sind, da verschiedene äquivalente Lösungen existieren, die in gleichem Maße die Varianz des gemessenen Signals erklären. Zudem ist es bei komplexeren Signalen schwierig, die Anzahl aktiver Quellen a priori zu bestimmen. In diesem Fall ist es sinnvoll, auf der Basis von Hypothesen über die zu einem bestimmten Zeitpunkt aktivierten Regionen ein Modell zu erstellen.

4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf dem Mechanismus der kernmagnetischen Resonanz, welche es ermöglicht Dichte und Relaxationszeiten magnetisch erregter Wasserstoffkerne (Protonen) im Organismus zu erfassen und bildlich darzustellen. Sie nutzt das Grundprinzip des Drehimpulses (Spin) von bestimmten Atomkernen (z. B. H^+). Das Anlegen eines starken magnetischen Feldes von außen führt zur Ausrichtung der Protonen und einer Präzession (Auslenkung) um die 'künstlich' angelegte Feldachse. Bei der gepulsten MRT stört man nun die Ausrichtung der Protonen durch einen (mit der Präzessions-Frequenz der Protonen übereinstimmenden) Hochfrequenzimpuls. Die Veränderung der Protonen in ihren ursprünglichen Zustand wird durch Relaxationszeiten (T1 und T2) charakterisiert (Birbaumer & Schmidt, 2001a).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eignet sich besonders zur nichtinvasiven Lokalisierung und Darstellung cerebraler Aktivität bzw. deren Änderung durch externe Reize, was v.a. in wissenschaftlichen Untersuchungen von großem Interesse ist. Die wesentlichen neurophysiologischen Grundlagen der fMRT sind funktionsabhängige Änderungen im Sauerstoffverbrauch und in der Durchblutung des Gehirns (Bandettini & Wong, 1998; Drüen, 2000). Jegliche Aktivierung im Gehirn führt zu einem lokalen Anstieg metabolischer Prozesse an den beteiligten neuronalen Synapsen, welcher verbunden ist mit einem erhöhten lokalen Bedarf an Glucose und Sauerstoff (Jackson & Thacker, 2002). Für die fMRT wichtig ist dabei, dass dies auch zu einer höheren Konzentration an (mit Sauerstoff angereichertem) Hämoglobin in solchen Regionen hoher Nervenaktivität führt (Anderson, 2001).

Bei der fMRT dient das Blut sozusagen als intrinsisches Kontrastmittel. Der Mechanismus hierbei beruht auf dem sogenannten BOLD¹-Kontrast, welcher ausnutzt, dass die magnetischen Merkmale von Hämoglobin im oxygenierten und deoxygenierten Zustand unterschiedlich sind. Die im Vergleich zum deoxygenierten Hämoglobin stark paramagnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin führen zu einer Veränderung

¹BOLD = Blood-Oxygenation-Level-Dependent

der T2-Relaxationszeit der H^+ -Kerne. Dies führt in der T2-gewichteten MR-Aufnahme zu einer veränderten Intensität im Vergleich zum Ruhezustand. In aktivierten Regionen vollzieht sich zwar vermehrt die Umwandlung von Oxy- in Deoxyhämoglobin, dies wird jedoch überkompensiert durch einen Zustrom an frischem, oxygeniertem Blut. Der Signalanstieg in einer aktivierten Hirnregion gegenüber einer nichtaktivierten besteht daher in einem höheren Anteil an mit Oxyhämoglobin angereichertem Blut. Diese (durch externe Reize hervorgerufenen) Veränderungen des cerebralen Blutflusses, ablesbar an der lokalen Sauerstoffanreicherung, können seit einigen Jahren mit hoher Ortsauflösung gemessen werden (Birbaumer & Schmidt, 1999; Drüen, 2000).

An dieser Stelle ist v. a. das ‘Echo-Planar-Imaging’ (EPI) zu nennen, welche das Schalten komplizierter Sequenzen mit steilen Gradienten und extrem kurzen Aufnahmezeiten (im Millisekundenbereich) ermöglicht. Bei dieser Methode wird vor Rückkehr der Spins in die Ausgangsstellung ein zweiter ‘Echo’-Impuls von dem Radiofrequenzsender ausgelöst. Im Anschluss werden die Gradienten des Magnetfeldes in weniger als 100 ms Intervallen geändert, was es ermöglicht, das gesamte Kopfvolumen extrem schnell zu erfassen. Im Bereich der Neuropsychologie und Psychophysiologie ist dies v. a. für die Darstellung funktionsabhängiger Veränderungen unter spezifischer funktioneller Stimulation von Bedeutung (Herholz & Heindel, 1996).

Da aber Blutflussänderungen und damit die Protonendichte aus metabolischen Gründen nicht schneller als eine Sekunde auf Änderungen der Erregbarkeit von Neuronen folgen, ist die Zeitauflösung der fMRI auch mit EPI prinzipiell beschränkt. In Kombination mit MEG/EEG stellt aber fMRI zur Zeit das zeitlich und örtlich optimal auflösende Meßverfahren in den Human-Neurowissenschaften und der Biologischen Psychologie dar. (Birbaumer & Schmidt, 1999, S. 508)

Kapitel 5

Darstellung der Fragestellungen

Die klassische Lidschlagkonditionierung wird, wie ausgeführt wurde, in vielen Studien verwendet, die sich mit den neuronalen Prozessen bei Lernvorgängen beschäftigen. Die meisten Erkenntnisse hierbei beruhen auf der Anwendung invasiver Untersuchungsverfahren bei Tieren (vgl. Kapitel 2.2.2). Die Anwendung bildgebender Verfahren bei Menschen in den letzten Jahren hat zeigen können, dass diese tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind. Sowohl in der PET als auch in der fMRT weisen Cerebellum und Hippocampus erhöhte Aktivierungen während des Konditionierungsprozesses auf. Die zeitliche Abbildung der in diesen Strukturen während des Konditionierungsprozesses ablaufenden neuronalen Vorgänge beim Menschen kann jedoch mit den genannten Verfahren aufgrund der relativ geringen Zeitauflösung nicht vorgenommen werden. Diesbezüglich basiert der derzeitige Forschungsstand noch immer auf tierexperimentell gewonnenen Daten.

Die MEG bietet sich hier als Verfahren an, das nicht-invasiv neuronale Aktivierung mit einer hohen Zeitauflösung beim Menschen abbildet. Ein Nachteil der MEG ist im Vergleich zu PET und fMRT jedoch eine relativ geringe örtliche Auflösung, die sich nach Ansicht einiger Autoren besonders bei der Ableitung subcorticaler Aktivierung zeigt. Der Einsatz der MEG zur Ableitung cerebellärer bzw. hippocampaler Aktivierung ist daher nicht unumstritten. In den letzten Jahren ist jedoch die Ableitung sowohl cerebellärer als auch hippocampaler Aktivierungsmuster mit der MEG in verschiedenen Studien beschrieben worden. Hierzu gehören Untersuchungen zu den hippocampalen Aktivierungsmustern bei der Durchführung unterschiedlicher experimenteller Aufgaben (Amidzic, Riehle, Fehr, Wienbruch & Elbert, 2001; Tesche, Karhu & Tissari, 1996; Tesche, 1997) sowie die Ableitung pathologischer Aktivierungsmuster, wie sie z. B. bei der Temporallappen-Epilepsie vorkommen (Ishibashi et al., 2002), für eine Übersicht siehe Patariaia, Baumgartner, Lindinger und Deecke (2002). Auch durch externe Stimulation hervorgerufene cerebelläre Aktivierung ist mit der MEG abgebildet worden (Tesche & Karhu, 1997, 2000).

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf diese Erkenntnisse der Anwendbarkeit der MEG

auch zur Ableitung der Aktivierungsmuster tiefergelegener Strukturen und untersucht mit der MEG und der fMRT die bei gesunden Probanden während des Lidschlagkonditionierungsprozesses ablaufenden cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster.

Der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen zugrunde gelegt:

1.: Ist das zeitliche Auftreten der cerebellären und hippocampalen Aktivierung von Variablen des Untersuchungsdesigns, wie CS-Art und Paradigma, abhängig?

Wie elektrophysiologische Untersuchungen gezeigt haben, weisen Versuchstiere, die einer klassischen Lidschlagkonditionierung unterzogen werden, unabhängig von der Art des dargebotenen Paradigmas eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung auf (Berger et al., 1976; Berger & Thompson, 1978; Clark et al., 1984; Solomon et al., 1986; Moyer et al., 1990, 1996). Bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung tritt der erste hippocampale Aktivierungsspeak zu Beginn des Trainings unmittelbar nach Darbietung des UCS auf. Über den Verlauf des Trainings verändert sich die Aktivierung dahingehend, dass der erste Aktivierungsspeak nach Erlernen der CR nun bereits einige Millisekunden vor der Darbietung des UCS auftritt. Das zeitliche Muster der hippocampalen Aktivierung bei Darbietung einer Spurenkonditionierung ist weniger gut untersucht als das der verzögerten Konditionierung. Dieser Punkt soll in dieser Arbeit aufgegriffen werden. Während für die verzögerte Konditionierung angenommen wird, dass sie über den Großteil der Akquisitionsphase kurz vor der UCS-Darbietung auftritt, wird für die Spurenkonditionierung postuliert, dass bei dieser die hippocampale Aktivierung schon während der CS-Darbietung auftritt, damit der Proband eine Verbindung zwischen CS+ und UCS herstellen kann. Da die Darbietung des CS bei der Spurenkonditionierung zudem kürzer ist als bei der verzögerten Konditionierung wird vermutet, dass sich die Erhöhung der hippocampalen Aktivierung bei der Spurenkonditionierung früher zeigt als bei der verzögerten Konditionierung.

Ein Einfluss des Cerebellums auf die zeitlich korrekte Ausführung von Bewegungen ist in mehreren Arbeiten diskutiert worden; so auch bei dem Erlernen und der Ausführung der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung (Perrett et al., 1993; Perrett & Mauk, 1995; Chen et al., 1996; Gould & Steinmetz, 1996; Garcia et al., 1999). Nicht untersucht worden ist bislang, inwieweit das Cerebellum an dem möglichen Unterdrücken einer motorischen Reaktion beteiligt ist, z.B. dann, wenn der CS– dargeboten wird. In dieser Arbeit soll überprüft werden, ob sich das zeitliche Auftreten der cerebellären Aktivierung in Abhängigkeit des dargebotenen CS unterscheidet.

2.: Unterscheidet sich das Ausmaß der cerebellären und hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit von Paradigma bzw. CS-Art?

Wie bereits ausgeführt wurde, scheinen Cerebellum und Hippocampus unterschiedliche Rollen bei dem Erlernen der klassischen Lidschlagkonditionierung zu spielen (vgl. Ka-

pitel 2.2.2 und Kapitel 2.2.3). Das Cerebellum scheint dann eine wichtige Funktion innezuhaben, wenn implizite Gedächtnisprozesse gesteuert werden müssen, der Hippocampus dagegen scheint v.a. an der Steuerung expliziter Gedächtnisprozesse mitzuwirken. Dementsprechend können Versuchstiere, deren Hippocampi zerstört wurden, die verzögerte Konditionierung ohne Beeinträchtigung erlernen. Wird den Tieren jedoch eine Spurenkonditionierung dargeboten, so lassen sie massive Defizite bei dem Erlernen der CR erkennen. Dennoch weisen, wie elektrophysiologische Ableitungen gezeigt haben, auch Versuchstiere einer verzögerten Konditionierung eine verstärkte hippocampale Aktivierung auf, wenn CS und UCS gepaart dargeboten werden. Humanstudien, die bildgebende Verfahren zur Abbildung der zentralnervösen Aktivierung verwendeten, konnten diese hippocampale Aktivierung jedoch nicht immer nachweisen (Ramnani et al., 2000; Dimitrova et al., 2002). Mit der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, mit zwei unterschiedlichen bildgebenden Verfahren die Erkenntnisse aus der Tierforschung zu stützen und darüber hinaus Erfahrungen zu sammeln, ob das Ausmaß der hippocampalen Aktivierung bei der Spurenkonditionierung das bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung überschreitet. Gleichzeitig soll untersucht werden, ob das Ausmaß der cerebellären Aktivierung in ähnlichem Umfang von der Art des dargebotenen Paradigmas abhängt.

Die Steuerung der motorischen Komponente der Lidschlussreaktion wird dem Cerebellum zugesprochen. Einige Autoren vermuten zudem, dass das Cerebellum auch eine - die Lidschlussreaktion - unterdrückende Funktion innehat (Hesslow, 1994a; Garcia et al., 1999). Mit dieser Arbeit soll der Versuch unternommen werden, diese unterschiedlichen Mechanismen mit Hilfe der differentiellen Lidschlagkonditionierung abzubilden. Die zugrundeliegende Annahme ist, dass auf die Darbietung des CS+ eine Inhibition der Purkinje-Zellen auftritt, so dass deren hemmende Wirkung auf den Nucleus interpositus unterdrückt wird. Dies führt zum Zeigen eines Lidschlusses. Bei Darbietung des CS- dagegen wird die inhibitorische Funktion der Purkinje-Zellen verstärkt; die Purkinje-Zelle ist demnach stärker erregt als im unkonditionierten Zustand (vgl. Kapitel 2.2.4). In der MEG sollte sich dies durch eine stärkere Aktivierung der Purkinje-Zellen auf die Darbietung des CS- als auf die Darbietung des CS+ abbilden.

Für die fMRT wird gleichermaßen angenommen, dass die unterschiedlichen Formen der Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli sich auf unterschiedliche Art im BOLD-Signal abbilden.

3.: Lassen sich innerhalb von Cerebellum und Hippocampus verschiedene Regionen voneinander abgrenzen, die in unterschiedlichem Ausmaß an dem Erlernen und der Ausführung der CR beteiligt sind?

Wie besprochen wurde (vgl. Kapitel 2.2.2), wird dem lateralen und dem medialen Teil des Cerebellums in unterschiedlichem Ausmaß eine Beteiligung an dem Erlernen der CR

und der zeitlichen Ausgestaltung der CR zugesprochen. Die Region IV/V zeigte sich in Tierexperimenten als an der zeitlichen Komponente beteiligt, während die Aktivierung der Region VI mit der motorischen Ausführung der CR in Zusammenhang stand. Mit dieser Arbeit soll der Versuch unternommen werden, die Übertragbarkeit der Daten aus der Tierforschung auf den Menschen zu überprüfen.

Es soll weiterhin untersucht werden, ob auch für den Hippocampus eine solche Differenzierung möglich ist.

Es werden auf die Fragestellungen aufbauend folgende Hypothesen formuliert:

Hypothese 1: In der MEG zeigt sich die hippocampale Aktivierung bei Verwendung einer Spurenkonditionierung früher als bei Verwendung einer verzögerten Konditionierung. Die Latenz der cerebellären Aktivierung unterscheidet dagegen nicht zwischen den beiden Konditionierungsgruppen.

Hypothese 2.: Die Erregung der Purkinje-Zellen bei Darbietung des CS– in der Akquisitionsphase zeichnet sich in der MEG in einer stärker ausgebildeten Aktivierung ab als die vermutete Hemmung der Purkinje-Zellen auf die Darbietung des CS+.

Hypothese 3.: Die Darbietung einer Spurenkonditionierung führt in MEG und fMRT zu einer stärker ausgeprägten hippocampalen Aktivierung als die Darbietung einer verzögerten Konditionierung. Das Ausmaß der cerebellären Aktivierung dagegen unterscheidet nicht zwischen den beiden Konditionierungsparadigmen.

Explorativ soll untersucht werden, ob die Art des CS das zeitliche Auftreten der cerebellären Aktivierung und/oder das Ausmaß der Aktivierung in verschiedenen cerebellären Regionen unterschiedlich beeinflusst.

Die aufgestellten Hypothesen basieren also auf der Annahme, dass die bei der klassischen Lidschlagkonditionierung abgeleiteten Aktivierungsmuster im Bereich von Cerebellum und Hippocampus, in dieser Arbeit gemessen anhand der Latenz und der Ausprägung der Aktivierungsmuster in der MEG und der Veränderungen des BOLD-Signals in der fMRT, sich in Abhängigkeit des dargebotenen CS und des verwendeten Paradigmas unterscheiden. Die erste Hypothese bezieht sich auf die Untersuchung der Latenzen, Hypothesen zwei und drei auf die Untersuchung des Ausmaßes der gemessenen Aktivierung.

Kapitel 6

Allgemeine Angaben zu beiden Studien

6.1 Darstellung des Untersuchungsparadigmas

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Verwendung einer differentiellen Konditionierung zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern im Bereich von Cerebellum und Hippocampus bei Darbietung des CS+ und des CS– führt.

Als UCS wird ein Luftstoß verwendet, der für 100 ms auf die Cornea des Probanden appliziert wird. Dieser Luftstoß wird mit 3 bar dargeboten; aufgrund des leicht unterschiedlichen Sitzes der Taucherbrille bei den einzelnen Probanden muss mit geringfügigen Variationen des Luftdrucks gerechnet werden. Jeweils der Hälfte der Probanden wird der UCS auf dem rechten Auge bzw. auf dem linken Auge dargeboten.

Bei Verwendung einer differentiellen Konditionierungsbedingung werden dem Probanden zwei unterschiedliche CS dargeboten. Lediglich auf den einen CS, der als CS+ bezeichnet wird, folgt der UCS, auf den anderen CS, CS– genannt, dagegen nicht. In dieser Bedingung muss der Proband also, um die Konditionierung erlernen zu können, zwischen zwei verschiedenen CS differenzieren.

Die Darbietungslänge des CS variiert in Abhängigkeit des Konditionierungsparadigmas, ob also eine verzögerte oder aber eine Spurenkonditionierung durchgeführt wird. Bei der verzögerten Konditionierung wird der CS für 750 ms dargeboten, ehe der UCS verzögert folgt. Bei der Spurenkonditionierung wird der CS für 100 ms dargeboten. Nach einem ISI von 650 ms folgt der UCS. Der Verlauf der beiden Paradigmen ist in Abbildung 6.1 dargestellt.

Als CS wird ein Symbol visuell auf dem Bildschirm der MEG-Kammer bzw. auf der Leinwand der MRT-Kabine dargeboten. Dieses Symbol besteht aus einem Kreis, der diagonal

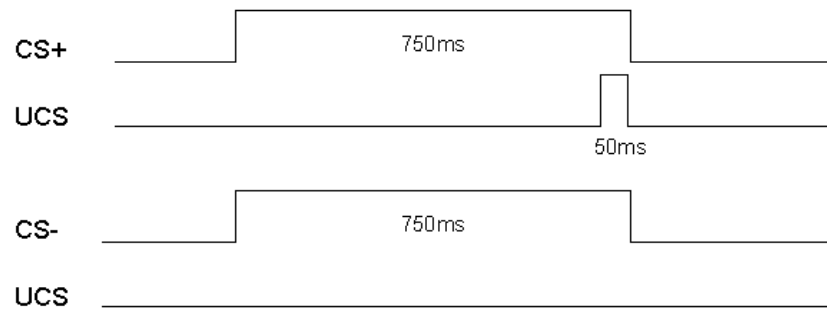
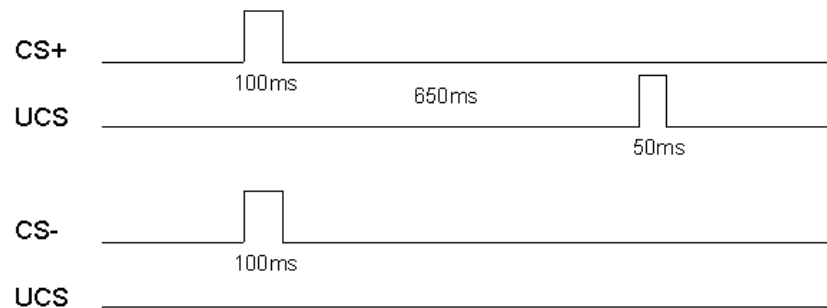
Verzögerte Konditionierung**Spurenkonditionierung**

Abbildung 6.1: Bei der differentiellen Konditionierung werden dem Probanden zwei unterschiedliche CSs, CS+ und CS–, dargeboten; der UCS folgt nur auf die Darbietung des CS+. Bei der verzögerten Konditionierung (oben) tritt der UCS noch während der Darbietung des CS+ auf, beide Stimuli enden gemeinsam. Bei der Spurenkonditionierung (unten) besteht ein ‘leeres Intervall’ zwischen der Darbietung des CS+ und des UCS.

Streifen aufweist. Dabei können die Streifen entweder von links oben nach rechts unten, oder aber von links unten nach rechts oben verlaufen (siehe Abbildungen 6.2 und 6.3). Es wird variiert, welches der beiden Symbole die Rolle des CS+ bzw. die des CS– übernimmt. Die Hälfte der Probanden erhält das eine Symbol als CS+, die andere Hälfte der Probanden das andere Symbol als CS+. CS+ und CS– werden randomisiert dargeboten.

Verschiedene Studien haben die differentielle Lidschlagkonditionierung anhand elektro-physiologischer Ableitungen (Gould & Steinmetz, 1994; Miller & Steinmetz, 1997) und mit der fMRT (Ramnani et al., 2000) untersucht. In diesen Untersuchungen sind mehrheitlich die in Kapitel 2.2.1 dargestellten Paradigmen mit Interstimulus-Intervallen (ISI) zwischen 400 ms und 750 ms verwendet worden, da von verschiedenen Autoren die Darbietung des CS und des UCS innerhalb dieses Zeitraums als optimal für die Akquisition der CR beschrieben wird (McAllister, 1953). Da die Identifizierung und zeitliche Segmentierung der gemessenen Aktivierung unterschiedlicher Gehirnregionen durch ein längeres

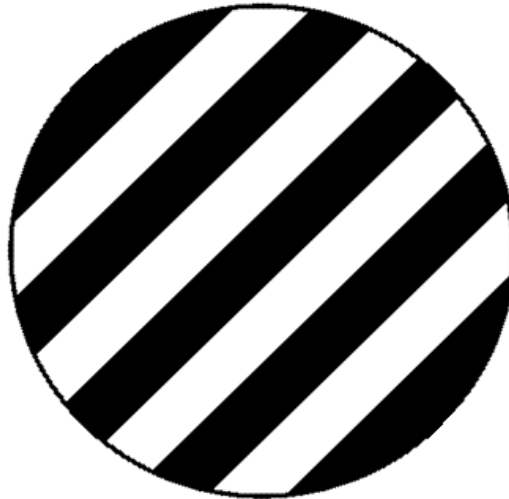


Abbildung 6.2: Als CS wurde dieses Symbol auf einem Bildschirm bzw. einer Leinwand für 50 ms dargeboten. Je nach Untersuchungsgruppe entsprach es dem CS+ oder dem CS−.

Intervall verbessert wird, wurde in dieser Arbeit ein ISI von 750 ms gewählt. Eine erfolgreiche Konditionierung bei diesem längeren ISI ist in der Literatur beschrieben worden (s. o.).

Es wurden zwei Gruppen unterschieden, eine Gruppe erhielt eine verzögerte Konditionierung, die andere Gruppe bekam eine Spurenkonditionierung dargeboten. Jeweils die Hälfte der Probanden einer Gruppe bekam den einen Stimulus als CS+ und den anderen als CS− dargeboten. Insgesamt wurden 60 Probanden, 31 Frauen und 29 Männer, mit dem oben beschriebenen Paradigma untersucht. Davon nahmen jeweils 30 Probanden an Studie 1 und 30 Probanden an Studie 2 teil. Tabelle 6.1 zeigt das Untersuchungsdesign und die Verteilung der Probanden auf die Untersuchungsbedingungen in den beiden Studien. Die Geschlechtsverteilung unterscheidet sich nicht grundlegend zwischen den beiden Studien.

Für beide Studien bestanden die gleichen Ausschlusskriterien. So wurden Probanden mit behandlungsbedürftigen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, durch die die zentralnervösen Prozesse beeinflusst werden können, von der Untersuchung ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium bestand in Stichtzähnen, Herzschrittmachern, Prothesen und im Falle der fMRT-Messung in einer bestehenden Schwangerschaft.



Abbildung 6.3: Die Drehung des CS um 90° ermöglichte die Darbietung einander ähnlicher Stimuli für die Untersuchung des differentiellen Paradigmas.

	delay	trace	gesamt
Studie 1 Gruppe A	4 Frauen 3 Männer	4 Frauen 4 Männer	15 Probanden
Studie 1 Gruppe B	4 Frauen 4 Männer	3 Frauen 4 Männer	15 Probanden
Studie 2 Gruppe A	4 Frauen 3 Männer	4 Frauen 4 Männer	15 Probanden
Studie 2 Gruppe B	3 Frauen 4 Männer	5 Frauen 3 Männer	15 Probanden

Tabelle 6.1: Darstellung des Untersuchungsdesigns für beide Studien; Gruppe A bekam den ersten Stimulus als CS+ und den um 90° gedrehten Stimulus als CS– dargeboten, bei Gruppe B verhielt es sich entgegengesetzt.

6.2 Vorbereitung der Probanden

Zu Beginn der Vorbereitungen wurden die Probanden gebeten, jegliche metallbeinhaltenen Gegenstände wie Uhr, (Ohr-)Ringe, Halsketten oder ähnliches abzulegen. Hierzu zählten auch Reißverschlüsse oder Knöpfe an der Kleidung (im Fall der MRT-Messungen nur solche, die sich im oberen Körperbereich befanden). Metallfreie Kleidung wurde den Probanden zur Verfügung gestellt, die in einer Umkleidekabine angezogen werden konnte. Im Anschluss wurden die Probanden über die weiteren Vorbereitungsmaßnahmen und den Untersuchungsverlauf informiert. Hierbei wurde erklärt, dass während der Untersuchung auf dem Bildschirm Symbole erscheinen würden und dass der Proband ab und zu einen Luftstoß auf seinem Auge verspüren würde. Alle Probanden wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie bei Darbietung des Luftstoßes nicht absichtlich die Augen offen zu halten hätten - sie sollten sich so verhalten, wie es ihnen angenehm sei.

6.3 Befragung zur Kontingenzerkennung

In zwei Studien wurde gezeigt, dass das Erkennen der CS-UCS-Kontingenz sich in manchen Paradigmen auf das Erlernen der CR auswirkt. Clark und Squire (1998, 1999) hatten in ihren Untersuchungen die Probanden nach Abschluss der Untersuchung mit einem 18-Item-Fragebogen zur Kontingenzerkennung befragt. Die Autoren berichten, dass Probanden, denen eine verzögerte Konditionierung dargeboten wurde, auch dann die CR erlernten, wenn sie sich der Kontingenz nicht bewusst waren. Probanden, die eine Spurenkonditionierung dargeboten bekamen, erlernten dagegen die CR nur dann, wenn sie die Kontingenz erkannt hatten (vgl. Kapitel 2.2.3). Da davon ausgegangen werden muss, dass sich die Gehirnaktivität von Probanden, die die Kontingenz erkennen, und solchen, die die Kontingenz nicht erkennen, in ihrem Ausmaß bzw. in ihrer Lokalisation unterscheidet, wurden die Probanden dieser Arbeit nach Abschluss der Untersuchung mündlich befragt, ob ihnen eine Regelmäßigkeit des Auftretens von CS und UCS aufgefallen war. Aufgrund nur kurzer Zwischenräume zwischen den einzelnen Untersuchungen wurde dies aber im Gegensatz zu den genannten Studien nicht mit einem ausführlichen Fragebogen vorgenommen, sondern lediglich anhand von zwei Fragen. Diese lauteten:

”Ist Ihnen aufgefallen, dass es sich bei den Symbolen, die gezeigt wurden, um zwei verschiedene Symbole handelte?”

”Haben Sie eine Regelmäßigkeit zwischen der Darbietung der Symbole und der Darbietung der Luft entdeckt?”

6.4 Auswertung der CRs

In dieser Studie wird als Maß der Konditionierung eines Probanden der Prozentsatz konditionierter Reaktionen ('percentage of CRs') verwendet, also die Anzahl der gezeigten konditionierten Lidschlagreaktionen in Bezug zu den insgesamt dargebotenen Trials. Diese Methode ist v. a. von Woodruff-Pak und Kollegen beschrieben und angewandt worden. Eine Lidschlussreaktion wird hierbei (in Anlehnung an Woodruff-Pak) dann als CR definiert, wenn ihr Peak im Intervall von 400 ms vor UCS-Darbietung bis UCS-Beginn liegt (Woodruff-Pak, Finkbiner & Sasse, 1990; Ferrante & Woodruff-Pak, 1995). Lidschlussbewegungen wurden als Orientierungsreaktion (bzw. α -Antworten) gewertet (und nicht als CR), wenn sie vor der Darbietung des UCS bereits wieder die Baseline erreichten und daher nicht das Treffen des Luftstoßes auf die Cornea verhinderten. β -Reaktionen, welche bei Verwendung eines visuellen CS zwischen 120 und 240 ms nach der Darbietung

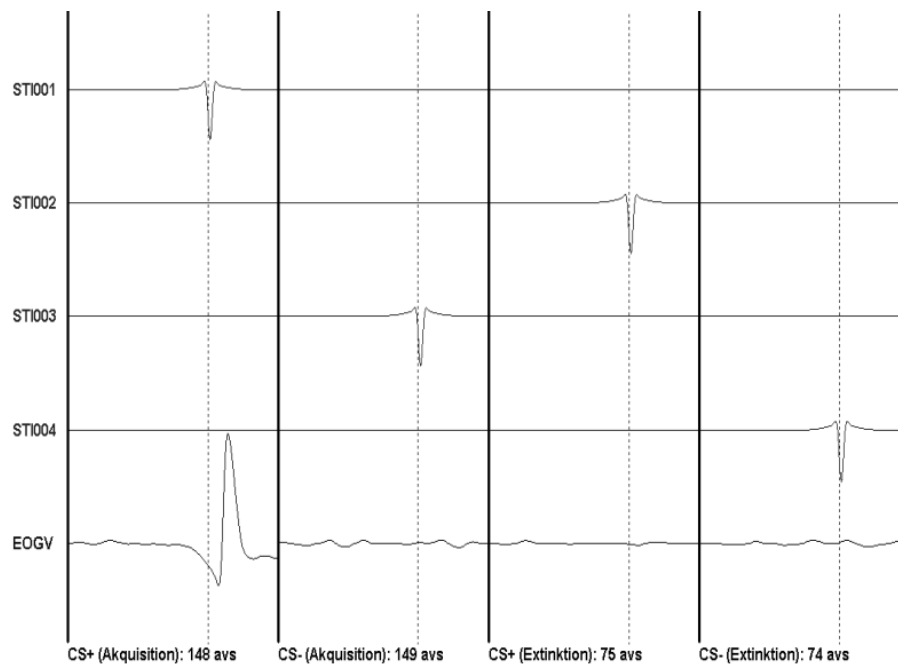


Abbildung 6.4: Beispiel der durchschnittlichen Lidschlussreaktionen eines Probanden auf die Darbietung der Stimuli in Studie 1. Die dicken vertikalen Linien zeigen den Zeitpunkt der Darbietung des CS an. Die gestrichelten vertikalen Linien bedeuten die Darbietung des UCS (STI001: Darbietung des CS+ in der Akquisition, STI002: Darbietung des CS+ in der Extinktion, STI003: Darbietung des CS- in der Akquisition, STI004: Darbietung des CS- in der Extinktion). EOGV verdeutlicht die (vertikalen) Lidschlussbewegungen des Probanden: Es zeigt sich, dass lediglich die Darbietung des CS+ in der Akquisition zu einer CR führt, welche vor Darbietung des Stimulus initiiert wird. avs = Anzahl der gemittelten Antworten.

des CS auftreten können (Vaitl & Hamm, 1998), werden zudem mit diesem Intervall ausgeschlossen. Auch sonstige unwillkürliche Augenbewegungen, welche vorwiegend in dem Intervall bis 250 ms nach CS-Darbietung vorkommen (Coleman & Webster, 1988; Vossel & Zimmer, 1998), fallen nicht in den interessierenden Bereich und können daher mit hoher Wahrscheinlichkeit aus der Berechnung des Prozentsatzes an CRs ausgeschlossen werden.

Lidschlussreaktionen, deren Amplitude 5% der maximalen Lidschlussreaktion des jeweiligen Probanden überschritten, wurden als CR gewertet. Diese Auswertungsmethode ist unter anderem von Ramnani et al. (2000) beschrieben worden. Auf diese Weise lassen sich Unterschiede zwischen den Probanden in der Größe der Augenöffnung und der damit einhergehenden Amplitude des Lidschlusses ausgleichen. Abbildung 6.4 zeigt beispielhaft die durchschnittliche CR eines Probanden unter der verzögerten Bedingung von Studie 1 auf die Darbietung der beiden Stimuli während der Akquisitions- und der Extinktionsphase.

Die Aufzeichnung der Lidschlussbewegungen erfolgte anhand der in den beiden Labors vorhandenen Hard- bzw. Softwareprodukte, welche in Kapitel 7.3 und Kapitel 10.3 beschrieben sind.

Kapitel 7

Studie 1: Methoden

7.1 Beschreibung von Untersuchungsdesign, Stichprobe und Durchführung der Studie

In Studie 1 wurden insgesamt 150 Stimuli während der Akquisitionsphase und 75 Stimuli während der Extinktionsphase dargeboten. Jeweils die Hälfte der Darbietungen zeigte den CS+ bzw. den CS−. Das Intertrial-Intervall (ITI) variierte zwischen 1500 und 2500 ms.

Die Rekrutierung der ProbandInnen¹ erfolgte über Aushänge in universitären Einrichtungen und über Mundpropaganda. Für die etwa einstündige Untersuchung wurden die Probanden mit 30,- DM (= 15 Euro) entlohnt. Alle Probanden lasen vor Beginn der Messung ein Informationsschreiben, das über die Art der Untersuchung aufklärte, und unterschrieben eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an dieser Studie.

Die Probanden sind im Schnitt 25 Jahre alt (Min: 20 Jahre, Max: 34 Jahre) und haben ein durchschnittliches Bildungsniveau von 15.5 Jahren (Min: 13 Jahre, Max: 18 Jahre). 29 Probanden sind Rechtshänder, ein Proband Linkshänder.

Für den Verlauf der MEG-Messung bekam der Proband eine Art Stirnband angelegt, in dem vier Spulen für das Einmessen der Kopfposition im Dewar eingelassen sind. Zusätzlich zu der Ableitung der Gehirnströme über die 122 supraleitenden Spulen des MEG-Geräts wurden die Augenbewegungen des Probanden anhand eines Electrooculogramms (EOG) aufgezeichnet. Für die Aufzeichnung sowohl horizontaler als auch vertikaler Augenbewegungen wurden je zwei Elektroden links und rechts der Augen bzw. über und unter einem Auge platziert. Weiterhin wurde die Herzaktivität mit einem Electrocardiogramm (EKG) über den Verlauf der Untersuchung aufgezeichnet, da Herzaktivität, die sich in der MEG niederschlägt, die quantitative Datenauswertung beeinflussen kann. Anhand des EKGs

¹Im Folgenden wird die männliche Form ‘Proband’ verwendet

können solche ‘Artefakte’ definiert und herausgefiltert werden. EOG- und EKG-Daten wurden mit der Software ‘Acquire 4.0’ abgeleitet. Im Anschluss an das Anbringen der Elektroden wurde der Proband gebeten, eine Taucherbrille auf zu setzen. In ein ‘Glas’ der Brille ist ein Gummischlauch eingelassen, welcher gewährleistete, dass der durch ihn applizierte Luftstoß auf die Cornea des Probanden traf (siehe Abbildung 7.1).



Abbildung 7.1: Für die Untersuchung im MEG-Gerät wurden die Probanden mit vier EOG-Elektroden versehen, sowie mit einer Brille mit Gummischlauch, durch den der UCS appliziert wurde. Auf einem Bildschirm wurden dem Probanden die CS-Darbietungen dargeboten.

Als letzter Vorbereitungsschritt wurden Kopfgröße und -form des jeweiligen Probanden ‘digitalisiert’, um diese Informationen später bei der Messung und der Datenauswertung berücksichtigen zu können. Hierbei wurden insgesamt 39 Punkte erfasst: die vier Spulen des Stirnbandes, die präauriculären Punkte (LPA, RPA und Nasion) sowie 32 weitere Punkte. Für die Untersuchung nahm der Proband auf der Sitzgelegenheit unter dem MEG-Gerät Platz. Nachdem er eine ihm angenehme Sitzposition gefunden hatte, wurde der Dewar soweit herunter gedreht, dass der Proband angab, ihn auf der Kopfoberfläche zu spüren. Für den Verlauf der Untersuchung standen der Proband und die Untersucherin über eine Sprechanlage in Verbindung, desweiteren konnte die Untersucherin den Probanden über eine Kamera sehen.

7.2 Technische Daten des Magnetoencephalographen

Die Untersuchungen wurden mit dem Neuromag-122 Ganzkopf-Magnetoencephalographen durchgeführt, der in der Abteilung Biomagnetismus der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg ('Kopfambulanz') steht (siehe Abbildung 7.1). Für die Ableitung der Gehirnaktivität ist das MEG-Gerät mit einer helmähnlichen, höhenverstellbaren Vorrichtung ausgestattet, die über dem Kopf des Probanden angebracht wird. In dieser Vorrichtung, dem Dewar, befinden sich 122 supraleitende Spulen. Je nach Kopfgröße des Probanden variiert der Abstand zwischen den Spulen des Dewars und der Kopfoberfläche; der maximale Abstand beträgt 5 cm. Während der Untersuchung sitzt der Proband auf einer Sitzgelegenheit, die sich unter dem Dewar befindet. Die MEG-Kammer ist mit einem Bildschirm ausgestattet, der sich in ungefähr einem Meter Abstand vor dem Probanden befindet.

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mit einer Abtastrate von 400 Hz und einem Bandpassfilter von .01 bis 100 Hz. Die Messzeit betrug 21 min.

7.3 Auswertung der EOG-Daten

Die Auswertung der EOG-Daten wurde anhand des Softwareprogramms BESA[®] 2000 (Brain Electric Source Analysis, MEGIS Software GmbH) vorgenommen. BESA ermöglicht neben der Darstellung der EOG-Kanäle auch die Abbildung einer Zeitachse, auf welcher die Zeitpunkte der Triggerdarbietungen dargestellt werden. Die Berechnung der Anzahl der gezeigten Lidschlussbewegungen auf die Darbietung der einzelnen CSs wurde manuell vorgenommen. Die in dieser Arbeit verwendete Definition einer CR ist in Kapitel 6.4 beschrieben.

7.4 Auswertung der MEG-Daten

Die Auswertung der MEG-Daten wurde ebenso wie die Auswertung der EOG-Daten anhand des Softwareprogramms BESA[®] 2000 (s. o.) durchgeführt. Die Daten wurden mit einem 'zero-phase'-Filter, einem Hochpassfilter von .03 Hz und einem Tiefpassfilter von 70 Hz gefiltert. Artefakte, die während der Messung auftraten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Für die Quellenanalyse standen 122 Ableitpunkte zur Verfügung. Die über diese Ableitpunkte gemessene Gehirnaktivität wurde mit 1.6 - 20 Hz gefiltert und anschließend über die Trigger-Darbietungen gemittelt. Die Mittelung erfolgte getrennt nach Akquisition und Extinktion, jeweils für CS+ und CS-. Das Intervall, das in die Mittelung einging,

beträgt 750 ms, entspricht also dem verwendeten ISI. Zeitpunkt ‘Null’ bedeutet die CS-Darbietung, Zeitpunkt ‘750 ms’ die UCS-Darbietung.

In dieser Arbeit wurde aufgrund theoretischer Annahmen (s. u.) ein 10-Quellen-Modell erstellt, welches in bestimmten Regionen des Gehirns Quellen annimmt. Anhand dieses Modells wurden die Orientierungen der einzelnen Quellen, der durch diese Quellen erklärbare Signalverlauf und die durch die Quellen erklärte Varianz ermittelt.

Da es sich bei dieser Studie um die Konditionierung der Lidschlussreaktion handelt, ist eine erhöhte Aktivierung im Bereich der Augen naheliegend - zwei regionale Quellen wurden daher in die Region der beiden Augen gelegt (TK²: (-)34, 53, -17). Desweiteren wurde aufgrund der visuellen Stimulation eine erhöhte neuronale Aktivierung im *visuellen Cortex* angenommen. Auch hier handelt es sich um zwei (bilaterale) regionale Quellen (TK: (-)24, -89, 3). Wie in Kapitel 2.2.2 und 2.2.3 beschrieben, gelten das *Cerebellum* und der *Hippocampus* als essentielle Gehirnstrukturen bei der klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes. Da das Augenmerk dieser Arbeit auf der konditionierungsabhängigen Aktivierung dieser beiden Gehirnregionen liegt, wurden in diese Strukturen (bilateral) Dipole plazierte (TK: (-)31, -57, -24 bzw. (-)35, -4, -17), so dass bezüglich dieser Regionen auch die Orientierungen ermittelt wurden. Je ein Dipol wurde zudem in den Bereich von *FcZ* (TK: 0, -28, 72) und *Pz* (TK: -3, -81, 39) plazierte, da bei einem solch komplexen Paradigma angenommen werden muss, dass es zu einer weit verbreiteten Aktivierung kommt. Mit diesen ‘Sammelquellen’ soll sichergestellt werden, dass möglichst wenig Varianz artifiziell durch die hypothesengeleiteten Quellen aufgeklärt wird, die eigentlich anderen Hirnregionen zuzuordnen wäre.

Das in dieser Studie verwendete Modell umfasst somit zehn Quellen, anhand derer die während der Konditionierung gemessenen Signale analysiert wurden. Die Koordinaten dieser zehn festgelegten Quellen wurden in einem von BESA2000 zur Verfügung gestellten Standard-MRT-Kopf als ‘unit-sphere’-Modell eingelesen. Hierbei werden die oben beschriebenen Quellenlokalisationen auf einen ‘Einheitskopf’ umgerechnet und die Koordinaten in Bezug zu den individuellen Maßen der einzelnen Probanden gesetzt. Dies ermöglicht die Anwendung eines Modells auf verschiedene Probanden, auch wenn keine eindeutigen anatomischen Bilder der Probanden vorliegen. Abbildung 7.2 zeigt das beschriebene Modell anhand des Standard-MRT-Kopfes. Die Quellen im Bereich des Cerebellums sind in den Farben rosa und türkis dargestellt. Die Lokalisation der beiden Quellen für den Bereich des Hippocampus’ sind in rot und blau angegeben.

Das Augenmerk lag auf den Aktivierungsverläufen von Cerebellum und Hippocampus. Über das gemittelte 750ms-Intervall wurde zum einen die größte auftretende Differenz zwischen zwei Aktivierungsgipfeln in dem Signalverlauf einer jeden Quelle (mit MATLAB, The Mathworks, Inc., 6.1) berechnet. Zum anderen wurde die Latenz des ersten

²TK = Talairach Koordinaten

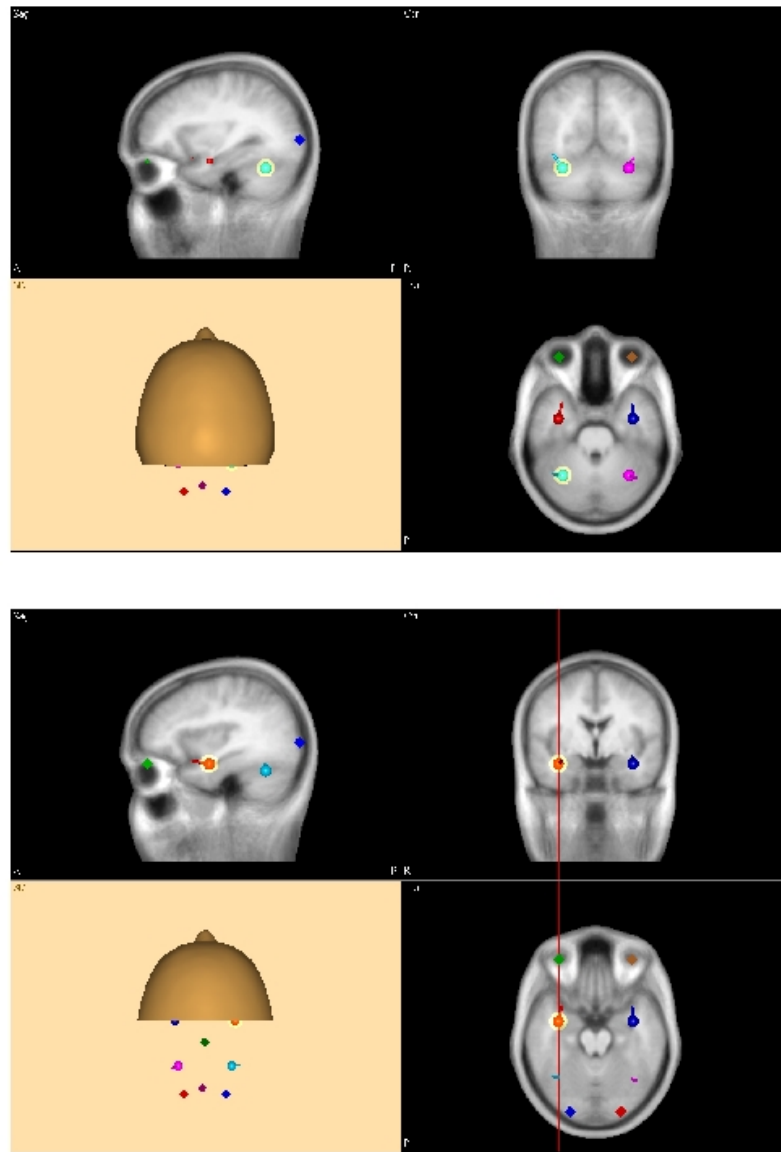


Abbildung 7.2: Lokalisation der cerebellären (rosa und türkis) und hippocampalen Quellen (rot und blau). Die Schnitte entsprechen der radiologischen Darstellungsweise; $R = L$, $L = R$.

Aktivierungsgipfels eines jeden Aktivierungsmusters bestimmt. Beide Werte wurden in SPSS (Version 10.07) eingelesen und varianzanalytisch überprüft.

Kapitel 8

Studie 1: Ergebnisse

8.1 Kontingenzerkennung und CRs

8.1.1 Analyse der Angaben zur Kontingenzerkennung

Alle Probanden wurden nach der Untersuchung zur Kontingenzerkennung befragt. 22 Probanden konnten die Kontingenz wiedergeben, acht Probanden konnten dies nicht. Von diesen befanden sich vier Probanden in der Spuren- und vier Probanden in der verzögerten Konditionierungsgruppe. In der weiteren Darstellung wird für die bessere Übersichtlichkeit die Benennung ‘Erkenner’ und ‘Nichterkenner’ zur Beschreibung der jeweiligen Probanden verwendet.

Wie bereits beschrieben wurde, erlernen Probanden der verzögerten Konditionierung die CR auch dann, wenn sie nach Abschluss der Untersuchung die CS-UCS-Kontingenz nicht wiedergeben können. Für Probanden der Spurenkonditionierung ist dagegen das Erkennen der Kontingenz Voraussetzung für das Erlernen der CR (vgl. Kapitel 2.2.3). In die im folgenden Kapitel beschriebene Analyse der CRs zur Einschätzung, ob bei den Probanden eine erfolgreiche Konditionierung stattgefunden hat, wird daher die Kontingenzerkennung als Faktor eingehen, um die relativ hohe Anzahl an ‘Nichterkennern’ in dieser Arbeit zu berücksichtigen.

8.1.2 Analyse der CRs

In dieser Studie lösten sich bei zwei Probanden während der Untersuchung die EOG-Elektroden, so dass für diese Probanden keine Daten vorliegen.

Die Überprüfung des Prozentsatzes konditionierter Lidschlussreaktionen erfolgte in Abhängigkeit des Paradigmas und der Kontingenzerkennung. Daraus ergibt sich eine 2x2x2x2-multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren CS-Art

(CS+ vs. CS−) und Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion) und den Zwischen-subjektfaktoren Paradigma (delay¹ vs. trace²) und Kontingenzerkennung (erkannt vs. nicht erkannt).

Die durchschnittlichen Prozentsätze an CRs auf die Darbietung der vier Stimuli sind in Tabelle 8.1 wiedergegeben. Die entsprechenden Daten für die beiden Konditionierungsgruppen, getrennt nach ‘Erkennen’ und ‘Nichterkennen’, finden sich im Anhang in den Tabellen 14.1 und 14.2.

Stimulus	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akquisition)	43,0 %	26,4 %	5,0 - 95,0 %
CS− (Akquisition)	16,0 %	15,0 %	1,0 - 60,0 %
CS+ (Extinktion)	10,9 %	8,1 %	1,0 - 31,0 %
CS− (Extinktion)	11,0 %	7,7 %	0,0 - 27,0 %

Tabelle 8.1: Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs auf die Darbietung der einzelnen Stimuli in Studie 1. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Die Überprüfung der CRs mit dem oben beschriebenen varianzanalytischen Modell erbringt für die Probanden von Studie 1 einen hoch signifikanten Haupteffekt der CS-Art ($F(1/24) = 19,66$, $p \leq ,000$) sowie einen hoch signifikanten Haupteffekt der Untersuchungsphase ($F(1/24) = 24,63$, $p \leq ,000$). Desweiteren lassen sich zwei signifikante Interaktionen beobachten, zum einen die Interaktion Untersuchungsphase x CS-Art ($F(1/24) = 20,42$, $p \leq ,000$), zum anderen die Interaktion CS-Art x Kontingenzerkennung ($F(1/24) = 9,97$, $p \leq ,01$). Zudem wird die dreifach-Interaktion Untersuchungsphase x CS-Art x Kontingenzerkennung ($F(1/24) = 4,56$, $p \leq ,05$) signifikant (siehe Abbildung 8.1).

Die Überprüfung eines möglichen Einflusses des Paradigmas auf die Anzahl an CRs erbringt einen Trend zu einer signifikanten Interaktion CS-Art x Paradigma ($F(1/24) = 3,73$ ($p \leq ,07$)). Wie aus Abbildung 8.2 ersichtlich wird, reagieren beide Konditionierungsgruppen auf die Darbietung des CS+ mit mehr CRs als auf die Darbietung des CS−. Dieses unterschiedliche Verhalten auf die Darbietung der CSs ist jedoch bei den Probanden der Spurenkonditionierung stärker ausgeprägt als bei den Probanden der verzögerten Konditionierung.

¹delay (conditioning) (engl.) = verzögert(e Konditionierung)

²trace (conditioning) (engl.) = Spur(enkonditionierung)

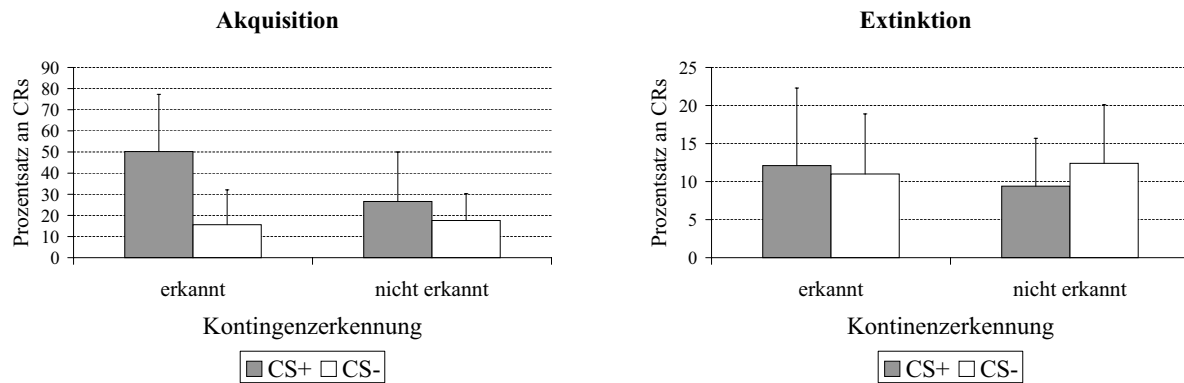


Abbildung 8.1: Prozentsatz an CRs in Studie 1: Interaktion Kontingenzerkennung \times CS-Art \times Untersuchungsphase; beachte die unterschiedliche Skalierung.

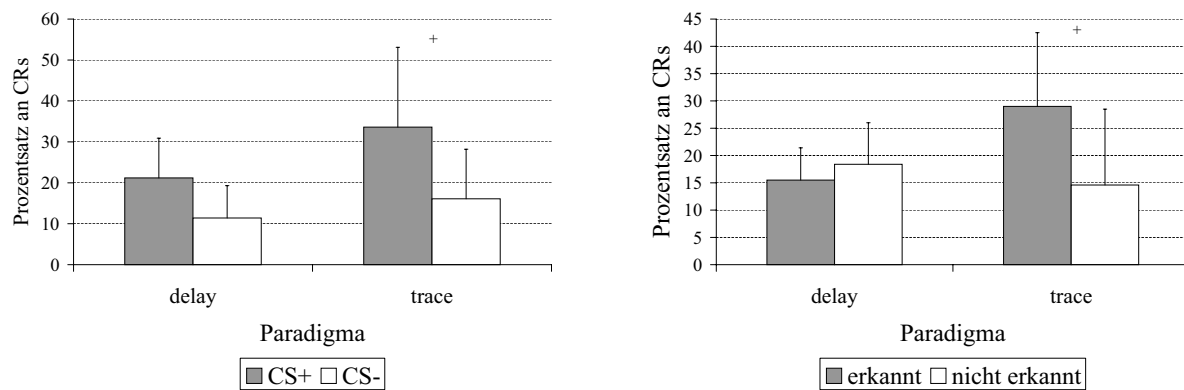


Abbildung 8.2: Prozentsatz an CRs in Studie 1: Trend zur Interaktion CS-Art \times Paradigma.

Abbildung 8.3: Prozentsatz an CRs in Studie 1: Trend zur Interaktion Kontingenzerkennung \times Paradigma.

Ein weiterer Trend zu einer signifikanten Interaktion zeigt sich zwischen den Faktoren Kontingenzerkennung und Paradigma ($F(1/24) = 3,80$, $p \leq ,07$). Wie aus Abbildung 8.3 ersichtlich wird, unterscheiden sich die ‘Erkenner’ und die ‘Nichterkenner’ der verzögerten Konditionierung nur unwesentlich im Prozentsatz an CRs. Bei den Probanden der Spurenkonditionierung dagegen zeigen die ‘Erkenner’ signifikant mehr CRs als die ‘Nichterkenner’. Auch die Anzahl an CRs der ‘Nichterkenner’ der beiden Konditionierungsgruppen unterscheidet sich. Die ‘Nichterkenner’ der verzögerten Konditionierung weisen mehr CRs auf als die ‘Nichterkenner’ der Spurenkonditionierung.

Zusammenfassung. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl das Paradigma als auch die Kontingenzerkennung einen Einfluss auf das Erlernen der CR bei den Probanden dieser Studie haben. So zeigt die Gruppe der ‘Erkenner’ während der Akquisition ein unterschiedliches Verhalten auf die Darbietung der beiden CSs insofern, als sie auf die Darbie-

tung des CS+ mit mehr CRs reagieren als auf die Darbietung des CS−. Die Gruppe der ‘Nichterkenner’ dagegen weist dieses differenzierte Verhalten zwischen der Darbietung der beiden CSs nicht auf. In der Extinktion unterscheiden weder die ‘Erkenner’ noch die ‘Nichterkenner’ zwischen den beiden Stimuli. Bezüglich des Paradigmas zeigt sich ein Trend dahingehend, dass die Probanden der Spurenkonditionierung besser zwischen CS+ und CS− differenzieren als die Probanden der verzögerten Konditionierung. Aufgeschlüsselt nach Paradigma und Kontingenzerkennung zeigt sich zudem, dass die ‘Nichterkenner’ der verzögerten Konditionierung die CR eher erlernen als die ‘Nichterkenner’ der Spurenkonditionierung.

8.2 Analyse der Latenz

Die Auswertung der MEG-Daten anhand des in Kapitel 7.4 beschriebenen 10-Quellen-Modells erbringt durchschnittliche Varianzaufklärungen von 69,2% (Minimum: 52,9%, Maximum: 85,5%) (siehe Tabelle 8.2 für die Varianzaufklärungen der einzelnen Stimuli). Die Residualvarianzen der Extinktionsphase liegen im Schnitt etwas höher als die der Akquisitionsphase. Insgesamt zeigt sich jedoch eine gute Varianzaufklärung, die für die Qualität des aufgestellten Quellenmodells spricht. Die Analyse der MEG-Daten berücksichtigt dabei lediglich die Aktivierungsmuster von Cerebellum und Hippocampus; die Signale der restlichen sechs Quellen waren für die Zuweisung der Aktivierung zu den jeweils für die Aktivierung verantwortlichen Arealen von Notwendigkeit, für die Überprüfung der formulierten Hypothesen erbringen sie aber keinen Erkenntnisgewinn.

Stimulus	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akquisition)	72,0 %	7,1 %	60,1 - 85,5 %
CS− (Akquisition)	70,0 %	6,4 %	59,5 - 80,5 %
CS+ (Extinktion)	67,0 %	6,0 %	54,3 - 77,3 %
CS− (Extinktion)	67,7 %	7,2 %	52,9 - 77,4 %

Tabelle 8.2: Darstellung der anhand des Quellen-Modells berechneten Varianzaufklärungen für die einzelnen CSs. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

8.2.1 Einfluss des CS auf die Latenz der cerebellären Aktivierung

Analyse. Die Überprüfung der MEG-Daten bezüglich eines möglichen Einflusses der CS-Art auf das zeitliche Auftreten des ersten cerebellären Aktivierungspeaks wurde anhand einer 2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren CS-Art (CS+ vs. CS-), Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion) und Seite des Cerebellums (rechts vs. links) vorgenommen. Diese Analyse erbringt kein signifikantes Ergebnis; der Faktor CS-Art hat mit einem $p \geq ,50$ keinen signifikanten Einfluss auf die Latenz der cerebellären Aktivierung.

Zusammenfassung. Die Art des dargebotenen CS wirkt sich nicht auf das zeitliche Auftreten der cerebellären Aktivierung aus, dies gilt für die Akquisition und die Extinktion gleichermaßen.

8.2.2 Einfluss des Paradigmas auf die Latenz der cerebellären und hippocampalen Aktivierung

Im folgenden wird die Analyse der Latenzen der ersten cerebellären und hippocampalen Aktivierungspeaks in Abhängigkeit des Paradigmas dargestellt. Die durchschnittlichen Latenzen sind, getrennt für die beiden Konditionierungsgruppen, im Anhang in Tabelle 14.3 wiedergegeben.

Analyse. Die Überprüfung möglicher Unterschiede in dem zeitlichen Auftreten des jeweils ersten Aktivierungspeaks erfolgte anhand einer 2x2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion), Struktur (Cerebellum vs. Hippocampus) und Strukturseite (rechts vs. links) sowie dem Zwischensubjektfaktor Paradigma (delay vs. trace). Diese Analyse erbringt einen hoch signifikanten Haupteffekt der Struktur ($F(1/28) = 17,32$, $p \leq ,000$) sowie einen signifikanten Haupteffekt der Strukturseite ($F(1/28) = 4,34$, $p \leq ,05$); siehe Abbildung 8.4. Desweiteren bildet sich eine signifikante Interaktion Untersuchungsphase x Struktur ab ($F(1/28) = 5,86$, $p \leq ,03$); siehe Abbildung 8.5.

Demnach ist das Auftreten des ersten cerebellären Aktivierungsgipfels (nach durchschnittlich 177,39 ms) signifikant von dem Auftreten des ersten hippocampalen Aktivierungsgipfels (nach durchschnittlich 239,67 ms) verschieden. Desweiteren unterscheidet die cerebelläre Aktivierung in ihrem Auftreten nur unwesentlich zwischen Akquisitions- und Extinktionsphase (181,25 ms vs. 173,52 ms). Die hippocampale Aktivierung dagegen tritt in der Akquisitionsphase signifikant früher auf als in der Extinktionsphase (219,15 ms vs. 260,19 ms nach Darbietung des entsprechenden CS). In beiden Strukturen zeichnet sich

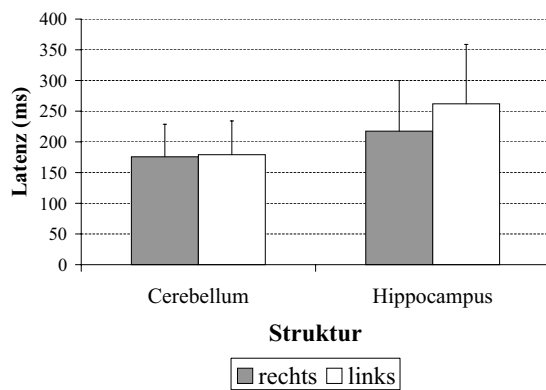


Abbildung 8.4: Mittlere Latenz bei Darbietung des CS: Haupteffekt der Struktur und der Strukturseite.

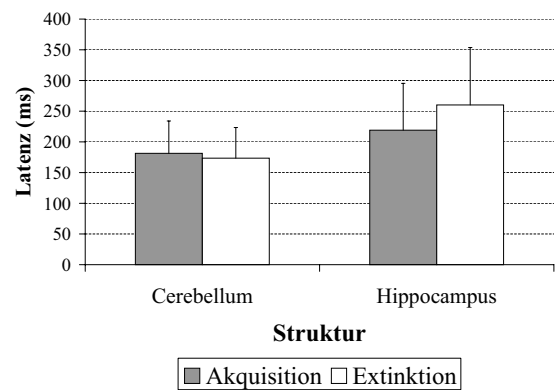


Abbildung 8.5: Mittlere Latenz bei Darbietung des CS: Interaktion Untersuchungsphase \times Struktur.

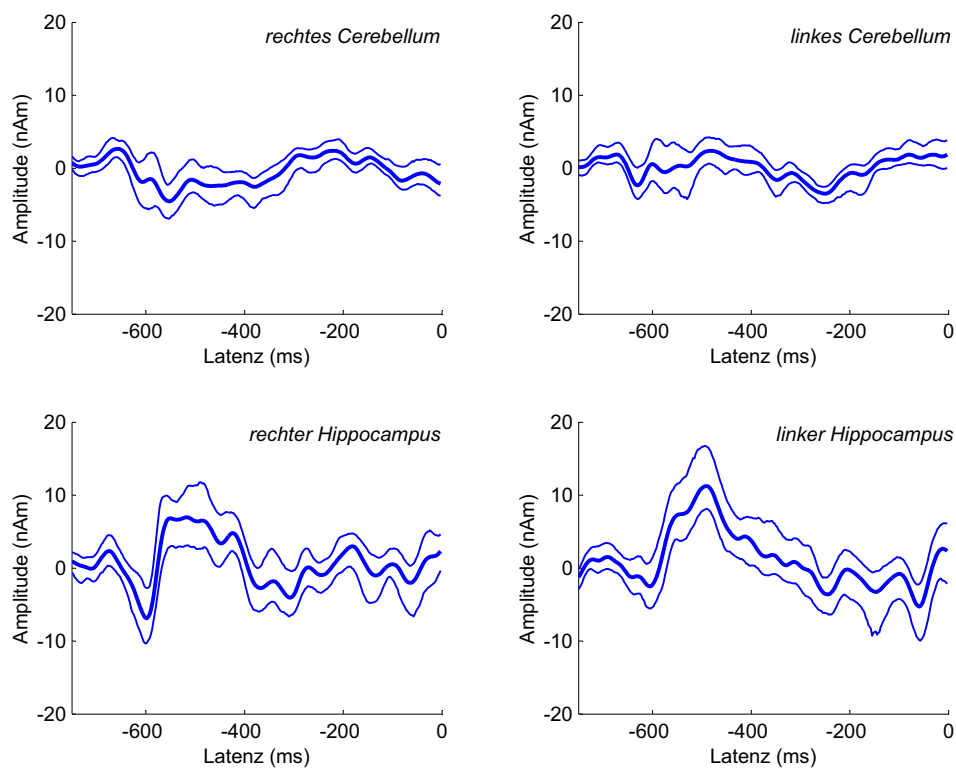


Abbildung 8.6: Darstellung der durchschnittlichen cerebellären (oben) und hippocampalen (unten) Aktivierungsmuster, gemittelt über die vier Stimuli.

dabei eine frühere rechtslaterale (im Schnitt nach 196,54 ms) als linkslaterale (im Schnitt nach 220,51 ms) Aktivierung ab (Abbildung 8.6). Das Paradigma hat nicht den erwarteten Einfluss auf das zeitliche Muster der cerebellären und hippocampalen Aktivierung.

Zusammenfassung. Die Hypothese einer früheren hippocampalen Aktivierung bei Darbietung einer Spurenkonditionierung im Vergleich zu der Darbietung einer verzögerten Konditionierung kann anhand der MEG-Daten nicht aufrechterhalten werden. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede in der Latenz der hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des Paradigmas. Bezüglich der cerebellären Aktivierung war von keiner unterschiedlichen Latenz ausgegangen worden - dies wurde durch die Daten bestätigt. Darüberhinaus lässt sich in beiden Strukturen eine Hemisphärendominanz in Form eines früheren Reagierens der rechten Hemisphäre beobachten. Die Relevanz beider Strukturen in Akquisition und Extinktion scheint unterschiedlich zu sein; während die cerebelläre Aktivierung in der Extinktionsphase früher auftritt als in der Akquisitionsphase, ist der Effekt bezüglich der hippocampalen Aktivierung entgegengesetzt.

8.3 Analyse der Amplitude

Die folgenden Analysen der MEG-Daten überprüfen die Ausprägung der Aktivierung - und nicht mehr deren Latenz - in ihrer Abhängigkeit von CS-Art und Paradigma. Die Art der Hypothese, welche überprüft werden soll, bestimmt dabei, ob die cerebelläre und/oder die hippocampale Aktivierung im Vordergrund steht.

8.3.1 Einfluss des CS auf die Amplitude der cerebellären Aktivierung

Analyse. Die Analyse der MEG-Daten zur Überprüfung eines möglichen Einflusses der CS-Art auf das Ausmaß der cerebellären Aktivierung wurde anhand einer 2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren CS-Art (CS+ vs. CS-) Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion) und Seite des Cerebellums (rechts vs. links) vorgenommen.

Es zeigt sich ein hoch signifikanter Haupteffekt der Untersuchungsphase ($F(1/29)=8,90$, $p\leq,006$). Der Faktor CS-Art wird dagegen nicht signifikant ($p\geq,50$). Abbildung 8.7 verdeutlicht die Auswirkung der Untersuchungsphase auf die cerebelläre Aktivierung. In der Akquisition ist die cerebelläre Aktivierung signifikant schwächer ausgeprägt als in der Extinktion, unabhängig davon, ob der CS+ oder der CS- dargeboten wird.

Zusammenfassung. Die Überprüfung der mit der MEG abgeleiteten cerebellären Aktivierung erbringt also nicht das erwartete Ergebnis. Die Aktivierung auf die Darbietung des CS–, welche auf eine Erregung der Purkinje-Zellen zurückgeführt wird, ist demnach nicht signifikant stärker ausgeprägt als die Aktivierung auf die Darbietung des CS+, bei der eine Hemmung der Purkinje-Zellen vermutet wird.

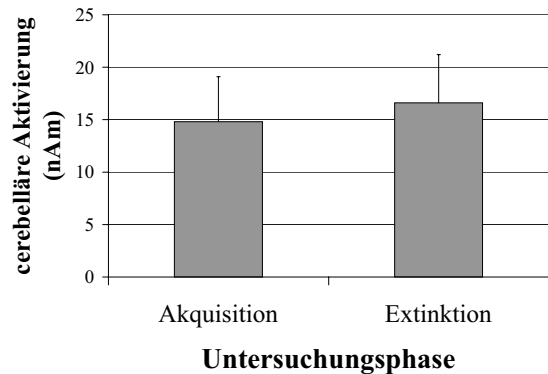


Abbildung 8.7: Mittlere Aktivierung des Cerebellums bei Darbietung des CS: Haupteffekt der Untersuchungsphase.

8.3.2 Einfluss des Paradigmas auf die Amplitude der cerebellären und hippocampalen Aktivierung

Analyse. Die Überprüfung des Ausmaßes der cerebellären und hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des dargebotenen Paradigmas wurde für die MEG-Daten mit einer 2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion), Struktur (Cerebellum vs. Hippocampus) und Seite der Struktur (rechts vs. links) sowie dem Zwischensubjektfaktor Paradigma (delay vs. trace) vorgenommen.

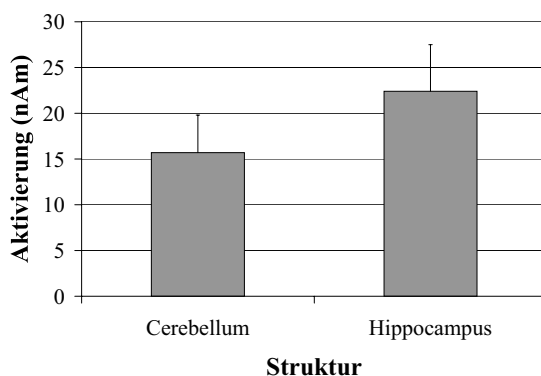


Abbildung 8.8: Mittlere Aktivierung bei Darbietung des CS: Haupteffekt der Struktur.

Die Analyse erbringt mit einem $F(1/28)$ -Wert von 63,71 ($p \leq ,000$) einen hoch signifikanten Haupteffekt der Struktur. Dieser Effekt ist in Abbildung 8.8 dargestellt. Der Faktor Paradigma wird dagegen nicht signifikant ($p \geq ,90$). Es zeigt sich also kein Einfluss der Konditionierungsgruppe auf das Ausmaß der cerebellären und hippocampalen Aktivierung.

Der Haupteffekt der Struktur bedeutet, dass die hippocampale Aktivierung, wie Abbildung 8.8 verdeutlicht, auf die Darbietung der beiden Stimuli stärker ausgeprägt ist als die cerebelläre Aktivierung.

Zusammenfassung. Die Ergebnisse stützen nicht die Hypothese einer stärker ausgeprägten hippocampalen Aktivierung bei den Probanden einer Spurenkonditionierung im Vergleich mit den Probanden einer verzögerten Konditionierung. Die Probanden beider Konditionierungsgruppen weisen maximale Aktivierungsspeaks im Hippocampus auf, die sich nicht signifikant voneinander unterscheiden. Vergleichbar unterscheidet die cerebelläre Aktivierung nicht zwischen den beiden Konditionierungsgruppen.

Einziger Effekt ist die signifikant stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung im Vergleich mit der cerebellären Aktivierung, und dies unabhängig von der Konditionierungsgruppe. Die Erwartung einer unterschiedlich ausgeprägten hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit der Konditionierungsgruppe wird durch die Daten dieser Arbeit demnach nicht bestätigt.

Eine mögliche Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis wird in der relativ hohen Anzahl an Probanden gesehen, die die CS-UCS-Paarung nicht erkannten. Im Gegensatz zu den Studien von Clark und Squire (1998, 1999), welche einen Zusammenhang zwischen Bewusstheit der CS-UCS-Paarung und dem Ausbilden der CR nur bei der Spurenkonditionierung sahen, sind in dieser Arbeit die Kontingenzerkennung und das Erlernen der CR eng miteinander verknüpft - unabhängig von der Konditionierungsgruppe. So erlernten auch Probanden der verzögerten Konditionierungsgruppe die CR nur dann, wenn sie sich der Kontingenz bewusst waren. Da in dieser Arbeit einige Probanden die Kontingenz nicht erkannten, besteht die Stichprobe zu einem relativ großen Teil aus Probanden, die die CR nicht erlernten. Es wird davon ausgegangen, dass das Erlernen bzw. das Nicht-Erlernen der CR mit unterschiedlichen neuronalen Prozessen und einer verschiedenartigen Aktivierung v. a. im Hippocampus einhergehen. Studien, die die hippocampalen Signale ihrer Probanden biochemisch veränderten, unterstreichen diese Annahme (Moore et al., 1976; Solomon et al., 1983; Takatsuki et al., 2002). Aus diesem Grunde wird im folgenden eine post-hoc-Analyse mit dem Zwischensubjektfaktor Kontingenzerkennung vorgenommen, um diese Vermutung einer unterschiedlichen hippocampalen Aktivierung bei ‘Erkennen’ und ‘Nichterkennen’ anhand der Daten zu überprüfen.

8.3.2.1 Post-hoc-Analyse: Einfluss der Kontingenzerkennung auf die Ausprägung der hippocampalen Aktivierung

Die Analyse der MEG-Daten zur Überprüfung eines möglichen Einflusses der Kontingenzerkennung auf die hippocampalen Aktivierungsmuster wurde wiederum mit Hilfe einer 2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion) und Strukturseite (rechts vs. links) und dem Zwischensubjektfaktor Kontingenzerkennung (erkannt vs. nicht erkannt) vorgenommen. Es zeigt sich mit einem $F(1/28)$ -Wert von 8,42 ($p \leq ,01$) ein signifikanter Haupteffekt der Kontingenzerkennung (siehe Abbildung 8.9). Die weiteren Ergebnisse werden nicht signifikant.

Zusammenfassung. Dieses Ergebnis eines Einflusses der Kontingenzerkennung deutet daraufhin, dass die ‘Erkenner’ dieser Studie auf die Darbietung der beiden Stimuli mit einer stärker ausgeprägten hippocampalen Aktivierung reagieren als die ‘Nichterkenner’ (siehe auch Abbildungen 8.10 und 8.11 sowie im Anhang Tabellen 14.4 und 14.5). Dieser Effekt findet sich sowohl in der Akquisitionsphase als auch in der Extinktionsphase.

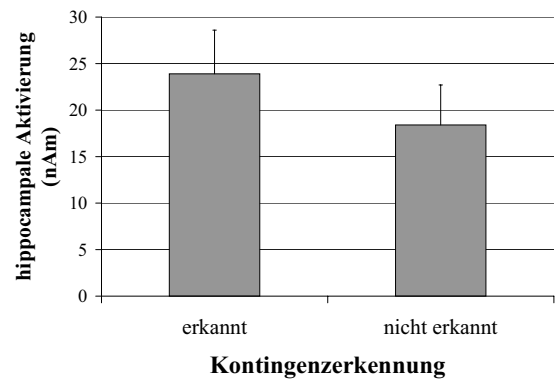


Abbildung 8.9: Mittlere Aktivierung des Hippocampus’ bei Darbietung des CS: Haupteffekt der Kontingenzerkennung.

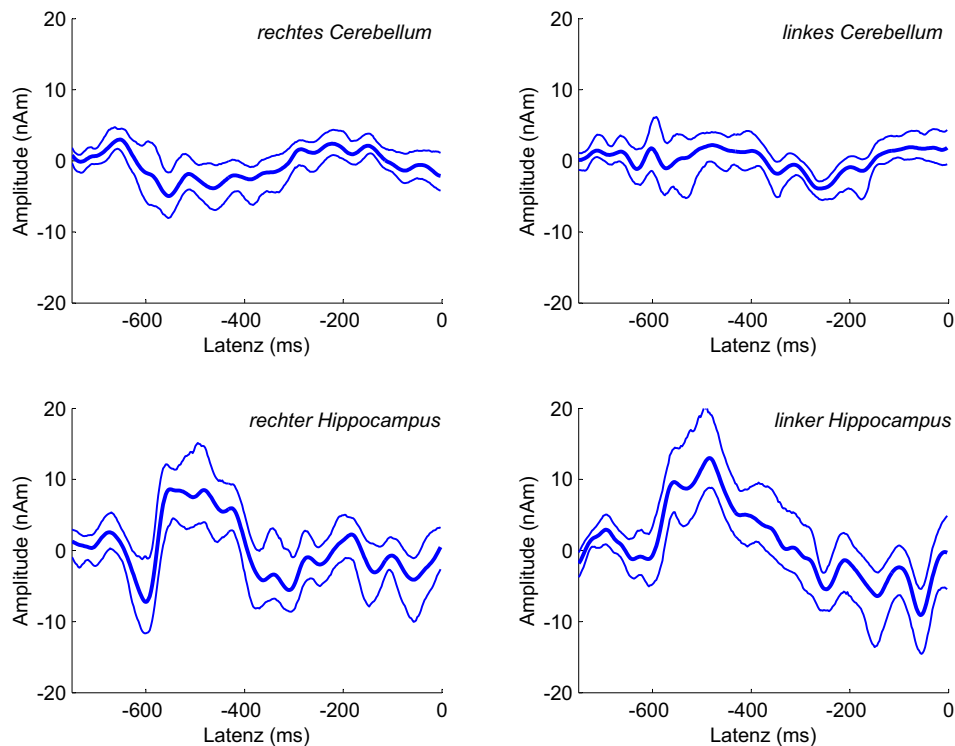


Abbildung 8.10: Darstellung der durchschnittlichen cerebellären (oben) und hippocampalen (unten) Aktivierungsmuster der ‘Erkenner’; gemittelt über die vier Stimuli.

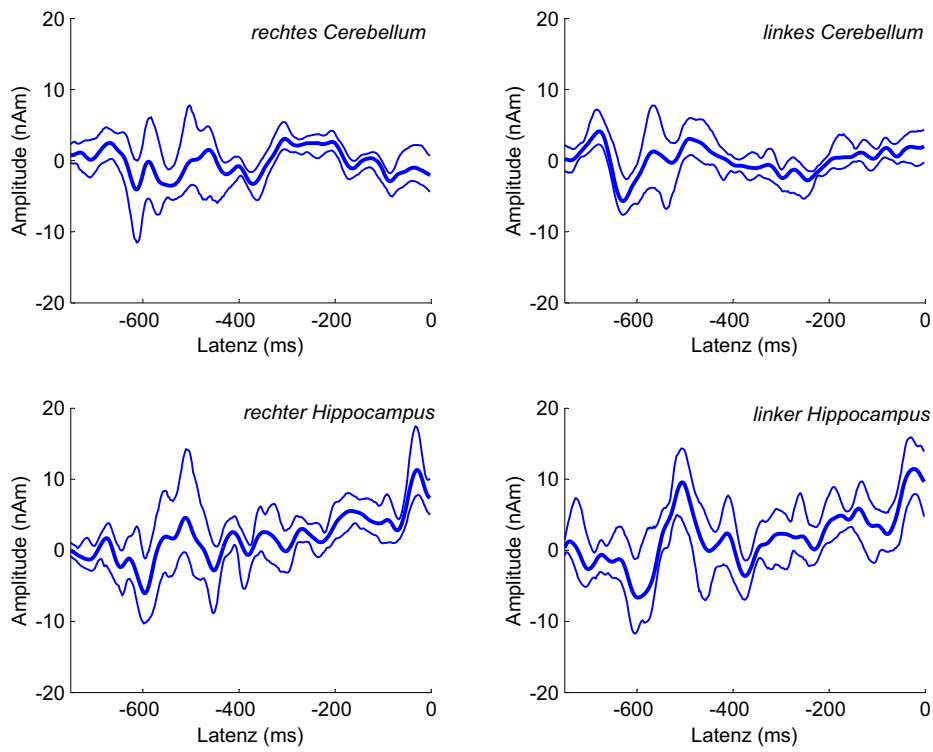


Abbildung 8.11: Darstellung der durchschnittlichen cerebellären (oben) und hippocampalen (unten) Aktivierungsmuster der ‘Nichterkenner’; gemittelt über die vier Stimuli.

Das Ergebnis der post-hoc-Analyse bestätigt die Annahme, dass sich die hippocampalen Aktivierungsmuster der Probanden, die die Kontingenz erkennen, und der Probanden, die die Kontingenz nicht erkennen, unterscheiden. Hierin wird die Ursache für das Ergebnis der vorangegangenen Analyse vermutet, die keinen Unterschied in der hippocampalen Aktivierung zwischen den Probanden der Spuren- und den Probanden der verzögerten Konditionierung ergab. In einem weiteren Schritt soll daher die anfängliche Hypothese einer stärkeren hippocampalen Aktivierung bei den Probanden der Spurenkonditionierung anhand der Daten der ‘Erkenner’ erneut geprüft werden.

8.3.2.2 Re-Analyse: Einfluss des Paradigmas auf die Ausprägung der cerebellären und hippocampalen Aktivierung bei den ‘Erkennern’

Die Reanalyse bezüglich des Ausmaßes der cerebellären und hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des dargebotenen Paradigmas wurde für die ‘Erkenner’ anhand des ursprünglichen Designs vorgenommen (2x2x2-multivariate Varianzanalyse mit Messwie-

derholung mit den Innersubjektfaktoren Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion), Struktur (Cerebellum vs. Hippocampus), Seite der Struktur (rechts vs. links) und dem Zwischensubjektfaktor Paradigma (delay vs. trace)). Es zeigt sich wiederum ein hoch signifikanter Haupteffekt der Struktur ($F(1/20)=57,25$, $p\leq,001$), sowie ein Trend zu einer signifikanten Interaktion Struktur x Paradigma ($F(1/20)=3,76$, $p\leq,07$). Ein leichter Trend zu einem signifikanten Ergebnis ist zudem bei den Interaktionen Struktur x Seite ($F(1/20)=3,14$, $p\leq,10$) und Struktur x Zeit ($F(1/20)=3,12$, $p\leq,10$) zu beobachten.

Dies bedeutet, dass die Gruppe der ‘Kontingenz-Erkenner’ dieser Studie eine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung im Bereich des Hippocampus’ aufweist als im Bereich des Cerebellums. Bei den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung ist dieser Unterschied in der Ausprägung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster zudem deutlicher ausgeprägt als bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung (siehe Abbildung 8.12). Sie zeigen neben einer etwas geringer ausgeprägten Aktivierung im Cerebellum eine etwas stärker ausgeprägte Aktivierung im Hippocampus.

Desweiteren zeigt sich ein Hinweis dahingehend, dass bei den ‘Erkennern’ beide Strukturen eine stärker ausgeprägte rechtslaterale als linkslaterale Aktivierung aufweisen. Dieser Effekt drückt sich im Hippocampus deutlicher aus als im Cerebellum. Hingegen unterscheidet die Aktivierung im Hippocampus kaum zwischen den beiden Untersuchungsphasen, während das Cerebellum in der Extinktion etwas stärker auf die Darbietung der beiden Stimuli reagiert als in der Akquisition.

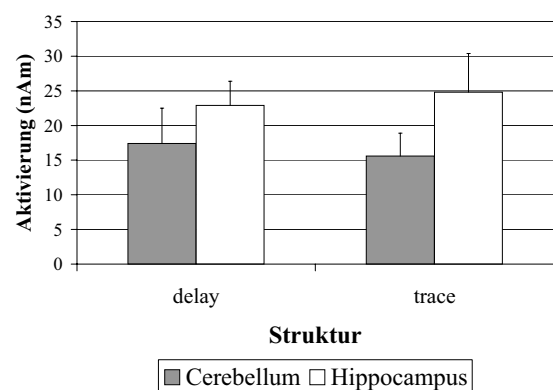


Abbildung 8.12: Mittlere Aktivierung bei Darbietung des CS: Trend zur Interaktion Struktur x Paradigma.

Zusammenfassung. Der erwartete Zusammenhang zwischen dem dargebotenen Paradigma und dem Ausmaß der hippocampalen Aktivierung zeigt sich nur im Trend. Die Daten geben aber einen Hinweis darauf, dass die ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung - und eine schwächer ausgeprägte cerebelläre Aktivierung - aufweisen als die ‘Erkenner’ der verzögerten Konditionierung. Beide Konditionierungsgruppen zeigen in dem Ausmaß ihrer cerebellären und hippocampalen Aktivierung einen Trend zu einer Hemisphärendominanz zugunsten einer stärkeren Ausprägung rechtslateral. Desweiteren lässt sich ein Hinweis dahingehend beobachten, dass das Cerebellum in der Extinktion stärker aktiviert ist als in der Akquisition.

Kapitel 9

Studie 1: Diskussion der Ergebnisse

Ein Schwerpunkt dieser Studie lag in der Untersuchung des zeitlichen Musters der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung auftretenden Aktivierung. Hierbei wurde das Augenmerk auf die cerebelläre und hippocampale Aktivierung in Abhängigkeit der Art des Paradigmas und des dargebotenen CS gelegt. In Anlehnung an die Tierliteratur war ein Einfluss des Paradigmas auf die Latenz sowohl der hippocampalen als auch der cerebellären Aktivierung vermutet worden. Die Untersuchung der Auswirkung der CS-Art war dagegen explorativer Natur.

Einfluss des CS. Ein Einfluss des Cerebellums auf die zeitlich korrekte Ausführung von Bewegungen ist in der Literatur - auch unabhängig von der Lidschlagkonditionierung - beschrieben worden. So untersuchten Ivry und Kollegen in ihren Studien Patienten mit 'tapping'-Aufgaben (Ivry et al., 1988; Ivry & Keele, 1989). Die Autoren beobachteten, dass Patienten mit Läsionen im Bereich des Cerebellums schlechter in der Durchführung der Aufgaben abschnitten als gesunde Kontrollen oder Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson. Zudem zeigte sich, dass das Einlegen von Pausen bei der Ausführung von Bewegungen zu einer höheren cerebellären Aktivierung führte als die kontinuierliche Abfolge von Bewegungen (Spencer, Zelaznik, Diedrichsen & Ivry, 2003).

Chen et al. (1996) beobachteten bei pcd-Mäusen eine Verkürzung der Latenz der CR. In einer weiteren Tierstudie zur Lidschlagkonditionierung zeigten ältere Kaninchen eine signifikant schlechtere Konditionierbarkeit als jüngere Kaninchen (Finkbiner & Woodruff-Pak, 1991). Die histologische Untersuchung der Cerebelli dieser älteren Kaninchen erbrachte eine signifikant geringere Anzahl an Purkinje-Zellen als bei jüngeren Kaninchen. Die Autorinnen schlussfolgerten, dass die Anzahl der im Cerebellum gelegenen Purkinje-Zellen im Alter abnimmt. Hierauf führten sie auch die in einer Humanstudie beobachtete Latenzverlängerung der CR der älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden zurück (Woodruff-Pak & Sheffield, 1987). Aufgrund dieser Latenzverlängerung

traten die Lidschlussbewegungen größtenteils erst nach Darbietung des UCS auf und waren damit ineffektiv. In Tierstudien führten cerebelläre Läsionen also zu verkürzten CR-Antworten, während die vermutete cerebelläre Atrophie der Purkinje-Zellen in der Humanstudie in einer Verlängerung der Antwortlatenz resultierte. In einer in-vitro-Studie von Steuber und Willshaw (2004) ergab sich ebenfalls ein Hinweis auf eine Beteiligung der Purkinje-Zellen an der zeitlich korrekten Ausführung von Bewegungen. Zusammengekommen weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass das Cerebellum eine wichtige Rolle bei der zeitlichen Ausführung von Bewegungen spielt. Läsionen oder ein mit dem Alter einhergehender Abbau der Purkinje-Zellen scheinen nach diesen Studien zu einer zeitlichen Veränderung des Auftretens motorischer Reaktionen zu führen (Snider, 1950; Ivry et al., 1988; Ivry & Keele, 1989; Keele & Ivry, 1991). Ob sich diese Rolle auch in der zeitlichen Ausgestaltung der cerebellären Aktivierung niederschlägt, ist in den genannten Studien jedoch unberücksichtigt geblieben. Ebenso wenig ist untersucht worden, ob sich die Darbietung des CS– auf das zeitliche Auftreten der cerebellären Aktivierung auswirkt. Mit dieser Studie wurde diese Fragestellung aufgegriffen. Die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen lautet, dass sich die Latenz der cerebellären Aktivierung bei Ausbilden einer motorischen Reaktion nicht von der bei Unterdrücken einer motorischen Antwort unterscheidet. Weitere Untersuchungen sind jedoch zur Sicherung dieser Erkenntnis notwendig. Hierbei erscheint es angebracht, in zukünftigen Studien nur die Daten nach dem Erlernen der CR zu analysieren. Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, haben einige Probanden zu Beginn der Untersuchung, also bevor sie CS+ und CS– zu unterscheiden wussten, auf beide Stimuli mit einem Lidschlussreflex reagiert. Es ist denkbar, dass vorhandene Unterschiede in der zeitlichen Erstreckung der cerebellären Aktivierung zwischen Darbietung des CS+ und des CS– hierdurch verwischt wurden. In dieser Arbeit reicht die Anzahl der Durchgänge aber nicht aus, um einen Teil der Daten - vor Erlernen der Kontingenz - von der Analyse auszuschließen. Eine derartige Reduktion der Daten würde vermutlich, angesichts des relativ schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses der MEG, dazu führen, dass ein vorhandener Unterschied in der cerebellären Aktivierung nicht abgebildet würde.

In dieser Studie wurde zudem die Amplitude der cerebellären Aktivierung in Abhängigkeit der CS-Art untersucht. Die zugrundeliegende Hypothese basiert auf der Argumentation von Rescorla (1967), nach der auf die Darbietung des CS+ bei Verwendung eines differentiellen Konditionierungsparadigmas eine konditionierte Erregung und auf die Darbietung des CS– eine konditionierte Hemmung ausgelöst wird. Die der klassischen Lidschlagkonditionierung im Cerebellum zugrundeliegenden physiologischen Prozesse, wie sie derzeit angenommen werden, beruhen auf Änderungen an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen. Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass v.a. die im cerebellären Cortex gelegenen Purkinje-Zellen eine wichtige Rolle bei dem Erlernen der CR spielen (Clark et al., 1984; Woodruff-Pak et al., 1985; Thompson, 1986; Steinmetz et al., 1992; Daum et al., 1993). Die Auslösung des konditionierten Lidschlusses auf die Dar-

bietung des CS+ wird dabei durch eine Hemmung der, normalerweise den Lidschluss hemmenden, Purkinje-Zellen erreicht (Hesslow, 1994a). Dies wird vermutlich durch die Ausbildung einer LTD an den oben genannten Synapsen zwischen Purkinje-Zelle und Parallelfaser erreicht. Eine erlernte Hemmung des Lidschlusses, wie sie nach Rescorla im Falle der Darbietung des CS- erfolgt, sollte demnach zu einer gegenüber dem unconditionierten Zustand erhöhten Erregung der Purkinje-Zellen führen (Hesslow, 1994b). Es wurde daher vermutet, dass die verstärkte Erregung der Purkinje-Zellen auf die Darbietung des CS- sich in der MEG als ausgeprägter darstellt als die Inhibition der Purkinje-Zellen auf die Darbietung des CS+. Diese Annahme wurde mit den Daten nicht bestätigt.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass der Organismus bei der differentiellen Konditionierung lediglich lernt, dass auf den CS+ der UCS folgt; nicht aber, dass auf den CS- kein UCS folgt - dies entspräche einer Falsifikation der formulierten Hypothese. Demnach würde es nur bei Darbietung des CS+ zu einer Veränderung der neurophysiologischen Vorgänge im Cerebellum kommen. Die Aktivierung auf die Darbietung des CS- entspräche der während des Ruhezustandes. Angenommen, die Probanden lernten also tatsächlich lediglich bei Darbietung des CS+ etwas, nämlich dass der UCS folgt, so könnte dies bedeuten, dass die Erhöhung in der cerebellären Aktivierung bei Darbietung des CS+ nicht ausreicht, um sie im Vergleich mit der Aktivierung bei Darbietung des CS- bzw. dem Ruhezustand abbilden zu können.

Die Unterschiedlichkeit der Aktivierungsmuster von Purkinje-Zellen zu Beginn einer differentiellen Konditionierung haben Berthier und Moore (1986) beschrieben. Die Autoren fanden anhand von single-unit-Ableitungen sowohl Purkinje-Zellen, die ihre Aktivität auf die Darbietung der Stimuli erhöhten, sowie solche Purkinje-Zellen, die ihre Aktivität verminderten. Die Ableitungen wurden in dieser Studie lediglich zu Beginn des Trainings vorgenommen, also bevor die Tiere gelernt hatten, zwischen CS+ und CS- zu unterscheiden. Zu einem späteren Zeitpunkt der Konditionierung wäre nach Ansicht der Autoren eine andere Aktivierung zu erwarten gewesen. Auch Gould und Steinmetz (1996) beobachteten (bei der einfachen Konditionierung) anhand von single-unit-Ableitungen, dass ein Teil der Purkinje-Zellen auf die Darbietung des CS mit einer Erhöhung der Aktivierung und ein weiterer Teil mit einer Verminderung der Aktivierung reagierte. Dabei fanden die Autoren zudem Unterschiede zwischen den einzelnen Zellen bezüglich des Zeitpunktes, sowie bezüglich der Rate ihres Feuerns. Die Daten dieser Untersuchungen sprechen also ebenfalls dafür, dass bei der klassischen Lidschlagkonditionierung über den Verlauf des Trainings keine über alle Purkinje-Zellen einheitlichen Prozesse bei Darbietung des CS ablaufen. Offen bleibt zudem einerseits, ob die im Cerebellum ablaufenden Prozesse generell in inhibitorische bzw. exzitatorische Prozesse unterteilt werden können und andererseits, ob die dominierenden Prozesse durch die Summe der neuronalen Aktivierung abgebildet werden können. Nur in diesem Fall könnte mit der MEG eine verlässliche Aussage bezüglich der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden Prozesse getroffen werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass die Darbietung der beiden in der differentiellen Konditionierung verwendeten Stimuli zu einer unterschiedlichen Aktivierung im Cerebellum führen, dass das Ausmaß der Inhibition bei Darbietung des CS+ aber nicht ausreicht, um es im Vergleich mit der Erhöhung der Exzitation bei Darbietung des CS– mit Hilfe der MEG abzubilden. Demnach müsste die Verwendung der MEG zur Untersuchung dieser Fragestellung hinterfragt werden. Wie berichtet werden soll, gibt es jedoch Hinweise darauf, dass die MEG Unterschiede in der cerebellären Aktivierung abbilden kann.

So zeigte sich in einer MEG-Untersuchung von Kirsch und Achenbach, die die Aktivierungsmuster auf die Darbietung des CS– in einer differentiellen Bedingung mit den Aktivierungsmustern auf die Darbietung des CS in einer ungepaarten Bedingung verglich, auf die Darbietung des CS– eine stärker ausgeprägte Aktivierung als auf die Darbietung des ungepaarten CS (unveröffentlichte Daten). Diese Daten weisen also darauf hin, dass sich die cerebelläre Aktivierung auf die Darbietung des CS– von der Aktivierung unterscheidet, die im ungelerten Zustand auftritt. Die Daten bestätigen somit die Annahme Rescorlas, dass die Darbietung eines CS– bei den Probanden einen Lernvorgang auslöst, welcher eine Aktivierung bewirkt, die sich signifikant von der während des Ruhezustandes unterscheidet. Probanden erlernen also nicht nur die Assoziation gepaarter Reize, sondern auch, dass Reize ungepaart auftreten können. Gleichzeitig geben die Daten einen Hinweis darauf, dass auf die Darbietung verschiedener Stimuli Aktivierungsmuster auftreten, die in ihrer Gesamtheit mit der MEG abgebildet und voneinander unterschieden werden können.

Gestützt wird dieses Ergebnis eines unterschiedlichen Lernvorgangs bei Darbietung unterschiedlicher Stimuli weiterhin durch den Vergleich der Daten der Akquisitionphase mit den Daten der Extinktionsphase. Hierbei zeigte sich, dass das Cerebellum in der Extinktion eine stärker ausgeprägte Aktivierung aufweist als in der Akquisition. Überführt man die Annahme einer stärkeren cerebellären Aktivierung bei Erwartung, keine CR zeigen zu müssen, auf die Phasen des Konditionierungs- und Löschungsprozesses, so würde man in der Lösungsphase eine stärkere Aktivierung erwarten als in der Akquisitionsphase. Und dies ist genau das, was sich in den MEG-Daten zeigt. Demnach scheint sich die Exzitation der Purkinje-Zellen (während der Extinktion) in der MEG tatsächlich durch ein höheres Ausmaß an Aktivierung abzubilden als die Inhibition der Purkinje-Zellen (während der Akquisition). Dass sich dieser Effekt nicht bei der Überprüfung einer unterschiedlichen Aktivierung bei Darbietung von CS+ und CS– in der Akquisition wiederfindet, deutet darauf hin, dass die Probanden größere Schwierigkeiten hatten, zwischen den beiden Stimuli während der Akquisition zu differenzieren als zwischen Akquisitions- und Extinktionsphase. Die Schnelligkeit, mit der Probanden lernen, nur auf den CS+ mit einer CR zu reagieren, beeinflusst grundlegend den Signalverlauf nach Darbietung der Stimuli und damit das Ergebnis der Analyse (s. o.).

Der Lernprozess und die damit verbundenen Vorgänge scheinen jedoch noch auf eine andere Weise die cerebelläre Aktivierung zu beeinflussen; auch dies soll hier kurz Erwähnung

finden. So beobachteten Flament, Ellermann, Kim, Ugurbil und Ebner (1996) in ihrer Untersuchung, in der Probanden verschiedene Bewegungen durchführen sollten, eine Erhöhung der cerebellären Aktivierung, wenn die Probanden fehlerhafte Bewegungen durchführten. Hatten die Probanden in der gleichen Untersuchung erlernt, die Aufgaben erfolgreich zu bearbeiten, zeigte sich eine Deaktivierung im Bereich des Cerebellums. Die Autorinnen erklären dies mit einer Fehlererkennungs-Funktion des Cerebellums. Auf die klassische Lidschlagkonditionierung übertragen bedeutet dies, dass das fälschliche Zeigen einer CR bei Darbietung des CS- - und eventuell das Unterlassen einer CR bei Darbietung des CS+ - zu einer erhöhten cerebellären Aktivierung führen müsste. Gerade zu Beginn des Konditionierungsprozesses werden solche 'Fehler' recht häufig gezeigt. In Einklang hiermit berichten Schreurs et al. (1997) in einer Studie zur klassischen Lidschlagkonditionierung von einer Deaktivierung im Bereich des Cerebellums über den Verlauf der Untersuchung hinweg. Es ist somit davon auszugehen, dass ein Teil des zu Beginn der Untersuchung gemessenen Signals an cerebellärer Aktivierung auf die Rückmeldung falscher Reaktionen zurückzuführen ist und nicht auf eine lernspezifische Aktivitätsänderung. Diese Fehler sollten jedoch gleichermaßen auf die Darbietung von CS+ und CS- auftreten, so dass die Analyse der Daten durch diese Fehlererkennungs-Funktion des Cerebellums nicht entscheidend beeinflusst worden sein sollte.

Insgesamt zeichnet sich ein Bild ab, nach dem die im cerebellären Cortex gelegenen Purkinje-Zellen in unterschiedlicher Weise an der Ausführung bzw. Unterdrückung des Lidschlages beteiligt sind. Sowohl zwischen den einzelnen Zellen als auch über den Verlauf der Untersuchung hinweg scheinen zudem unterschiedliche Aktivierungsmuster aufzutreten. Die MEG ermöglicht im Gegensatz zu der Mehrzahl der angeführten Untersuchungen nicht die Ableitung der Aktivierung einzelner Zellen. Dies, gemeinsam mit den möglichen Aktivierungsänderungen innerhalb einer Zelle, dürfte dazu geführt haben, dass die mit der MEG abgeleiteten Signale dieser Arbeit keinen Unterschied zwischen der Darbietung des CS+ und der Darbietung des CS- erkennen lassen. Es muss davon ausgegangen werden, dass die von Rescorla (1967) vermutete konditionierte Hemmung bei Darbietung des CS- nicht problemlos mit der klassischen Lidschlagkonditionierung einer physiologischen Überprüfung unterzogen werden kann. Eine allgemeine Einschätzung des Ausmaßes der bei der Konditionierung ablaufenden cerebellären Prozesse kann aber mit der MEG vorgenommen werden, wie der Vergleich einer gepaarten mit einer ungepaarten Bedingung gezeigt hat.

Einfluss des Paradigmas. Die Überprüfung des Einflusses, den das Paradigma auf das zeitliche Auftreten der hippocampalen Aktivierung ausübt, gründete auf der Vermutung einer früheren hippocampalen Aktivierung bei Probanden einer Spurenkonditionierung im Vergleich zu Probanden einer verzögerten Konditionierung, denn der Hippocampus scheint bei der Spurenkonditionierung für die Assoziationsbildung zwischen CS und UCS

verantwortlich zu sein, während dies bei der verzögerten Konditionierung vermutlich vom Cerebellum übernommen wird. Daher sollte die hippocampale Aktivierung in zeitlicher Nähe zur Darbietung des CS auftreten. Bei der Verwendung einer verzögerten Konditionierung, welche auch nach Hippocampectomie erlernt werden kann, wurde der hippocampale Aktivierungsspeak dagegen in zeitlicher Nähe zum UCS vermutet, wie dies von verschiedenen Autoren berichtet worden ist (Clark et al., 1984; Thompson et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990).

Diese Annahme wurde durch die Daten nicht bestätigt. So zeigte sich in beiden Konditionierungsgruppen der erste hippocampale Aktivierungsspeak durchschnittlich 240 ms nach Darbietung des CS. Es liegt die Vermutung nahe, dass dem Hippocampus neben der Assoziationsbildung eine weitere wichtige Rolle bei dem Erlernen der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung zukommt, welche begründet, warum sich die Antwortlatenzen zwischen den beiden Konditionierungsgruppen nicht unterscheiden. Diese Rolle könnte in einer zeitgebenden Funktion vergleichbar mit der des Cerebellums liegen. Diese Vermutung einer zeitlichen Regulierung der Lidschlussreaktion durch den Hippocampus ist in der Literatur diskutiert worden (Clark et al., 1984; Thompson et al., 1984). Ausschlaggebend hierfür war die in Mehrzellableitungen beobachtete Veränderung der hippocampalen Aktivierung, welche zu Beginn des Trainings nach der Darbietung des UCS auftrat, während sie nach Erlernen der CR bereits vor der Darbietung des UCS nachweisbar war (Berger et al., 1976; Berger & Thompson, 1978). Zudem ähnelte das Muster der hippocampalen Aktivierung dem der CR. Bestätigung für diese Hypothese einer zeitgebenden Funktion des Hippocampus' ergibt sich aus weiteren Studien, welche die klassische Lidschlagkonditionierung untersuchten. So berichteten Hoehler und Thompson (1980), dass die Verlängerung des ISI bei gesunden Tieren eine Veränderung der Latenz der hippocampalen Aktivierung in Richtung des (späteren) UCS-Beginns bewirkt. In einer Studie von Solomon et al. (1986) hatte sich weiterhin gezeigt, dass hippocampectomierte Kaninchen bei einer Spurenkonditionierung mit verkürzten, und damit ineffektiven, CRs reagierten. Bei Menschen mit einer Demenz vom Alzheimer Typ, bei denen im fortgeschrittenen Stadium eine Atrophie des Hippocampus' auftritt, führte die Verlängerung des ISI ebenfalls zu Beeinträchtigungen bei der Ausführung der CR (Solomon, Pomerleau, Bennett, James & Morse, 1989; Woodruff-Pak et al., 1990). Diese Beeinträchtigungen waren zudem bei der Verlängerung bzw. Verkürzung des ISI deutlicher ausgeprägt als bei der Veränderung des Paradigmas von verzögerter Konditionierung zu Spurenkonditionierung (Finkbiner & Woodruff-Pak, 1991; Solomon et al., 1991). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass der Hippocampus nicht ausschließlich für die Assoziationsbildung zwischen CS und UCS zuständig ist. Er scheint weiterhin Einfluss auf das zeitliche Auftreten der CR zu nehmen. Diese zeitgebende Funktion beschränkt sich zudem offenbar nicht nur auf das zeitlich effiziente Auftreten der CR bei der Lidschlagkonditionierung, auch die Länge der CR wird offenbar vom Hippocampus beeinflusst. So führte die Entfernung des Hippocampus' bei Kaninchen, die eine Spurenkonditionierung darge-

boten bekamen, zu einer Verkürzung der CRs im Vergleich zu den Antworten gesunder Tiere, wodurch der Versuch, durch das Schließen des Auges, das Auftreffen des Luftstoßes auf die Cornea zu vermeiden, misslang (Solomon et al., 1986).

Die zeitgebende Funktion des Hippocampus' kann somit die in mehreren Studien replizierte (s. o.) hippocampale Aktivierung in unmittelbarer Nähe zur CR begründen. Gleichzeitig kann sie das Auftreten hippocampaler Aktivierung bei Verwendung einer verzögerten Konditionierung erklären, für welche bisher keine sichere Begründung gefunden werden konnte. Dass diese aber nicht, wie mehrfach gezeigt wurde, notwendige Bedingung für das Erlernen der CR ist, spricht dafür, dass es noch andere Strukturen geben muss, welche die Funktion der Zeitgebung übernehmen können. Hierfür bietet sich, wie oben bereits diskutiert wurde, das Cerebellum an. Auch die Daten dieser Arbeit legen dies angesichts der früheren cerebellären Aktivierung im Vergleich mit der hippocampalen Aktivierung nahe. Für die Erklärung des zeitlichen Auftretens der hippocampalen Aktivierung in dieser Arbeit ist der Ansatz der zeitgebenden Funktion des Hippocampus' nicht ausreichend. Wie angegeben, trat der erste hippocampale Aktivierungsspeak bei den Probanden dieser Arbeit bereits durchschnittlich 510 ms vor Darbietung des UCS auf. Die CRs traten, wie die Auswertung der EOG-Daten gezeigt hatte, in zeitlicher Nähe zur Darbietung des UCS auf, so dass sie das Treffen des Luftstoßes auf die Cornea erfolgreich verhinderten. In der Literatur ist zwar eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung über eine ISI-Länge von 750 ms von Sears und Steinmetz (1990) beschrieben worden. Doch auch in dieser Studie zeigte sich die deutlichste Erhöhung der hippocampalen Aktivierung im letzten Drittel des ISI (im Zeitraum von 249 ms vor Darbietung des UCS bis UCS-Darbietung), also kurz vor Darbietung des UCS. Damit erweitern die Daten von Sears und Steinmetz (1990) die Ergebnisse von Clark et al. (1984) und Thompson et al. (1984), bieten aber keinen Erklärungsansatz für die in dieser Arbeit beobachtete frühe Aktivierung im Bereich des Hippocampus'.

Zwei Faktoren können zu der im Vergleich zu der bisher veröffentlichten Literatur frühen Latenz dieser Studie geführt haben: die Untersuchung der Prozesse am Menschen und die Verwendung der MEG zur Datenerhebung. Der Großteil der veröffentlichten Literatur zur klassischen Lidschlagkonditionierung untersuchte (Nage-)Tiere. Dies ist im besonderen der Fall bei den Studien, die die zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse untersuchten. Ergebnisse aus der Tierforschung können aber nicht vorbehaltlos auf den menschlichen Organismus übertragen werden und vice versa. Der Hippocampus wird zwar sowohl bei Tieren als auch beim Menschen als die Struktur angesehen, welche für die bewusste Verarbeitung und vorübergehende Speicherung von eingehenden Reizen verantwortlich ist. Sears und Steinmetz (1990) begründen hiermit ihre Ergebnisse in einer Untersuchung zur klassischen Lidschlagkonditionierung. Sie beobachteten neben dem Anstieg der hippocampalen Aktivierung nach Erlernen der CR, dass diese hippocampale Aktivierung nicht stabil blieb. Die Untersuchung der Tiere über mehrere Tage hinweg zeigte, dass die hippocampale Aktivierung bei bestehender Konditionierung nach einigen Tagen wieder

abnahm. Dies führen die Autoren auf die gedächtnisbildende Funktion zurück, welche der Hippocampus vorwiegend in den frühen Phasen von Lernen und Gedächtnis innehat, und welche im Verlauf des Lernprozesses abnimmt. In der Literatur besteht Übereinstimmung dahingehend, dass der deklarative Gedächtnisinhalt nicht im Hippocampus selbst, sondern in den entsprechenden Assoziationscortices gespeichert wird (vgl. Kapitel 2.1). Kann man aber bei Tieren von einer bewussten bzw. deklarativen Verarbeitung von Reizen bzw. Reizpaaren ausgehen, die vergleichbar ist mit der bei Menschen? So schrieb Eichenbaum (1997), *... it is not clear what "explicit" expression means in the context of animal testing paradigms. (S. 548)*. Gemeinsam mit Cohen charakterisiert Eichenbaum das deklarative Gedächtnis als einen Speicher, der flexibel ist, d. h. der die Benutzung des Gedächtnisinhaltes auch in neuen Situationen ermöglicht (Cohen & Eichenbaum, 1993). Demnach zeigt sich die wichtige Funktion des Hippocampus' in den Situationen, in denen neue Stimuluskonstellationen auftreten und deren Bewältigung von dem Organismus erfordert, bereits gelernte Stimuluskonstellationen zu verändern. Im Gegensatz dazu kann, nach Ansicht der Autoren, nicht-deklaratives Wissen nur dann abgerufen werden, wenn die entsprechenden Gehirnbereiche (re)aktiviert werden, die bei dem Erlernen aktiviert waren. In mehreren Studien bewiesen Cohen und Eichenbaum (1993), dass gesunde Tiere diese Fähigkeit zur, wie sie es nennen, 'inferential memory expression' haben. Weiterhin konnten sie zeigen, dass Stimulus-Stimulus-Verbindungen, die unabhängig vom Hippocampus erlernt wurden, nicht flexibel verwendet werden können. Bereits James (1890) hatte die bewusst zugänglichen Gedächtnisinhalte von unbewusst ablaufenden Gewohnheiten unterschieden. Er führte die bewusste Erinnerung auf die Vielzahl und die Unterschiedlichkeit der assoziierten Verbindungen innerhalb eines Netzwerkes zurück. Im Gegensatz hierzu seien Gewohnheiten unflexibel und automatische Mechanismen, welche sich der Bewusstheit und der Veränderung entziehen. Auch Tolman (1949) ging davon aus, dass Organismen nicht nur Assoziationen zwischen unterschiedlichen Stimuli erlernen und dadurch befähigt werden, bestimmte Stimuli zu antizipieren, sondern dass der Organismus darüberhinaus Verbindungen zwischen unterschiedlichen Stimuli herstellen kann. Den Beweis dieser Annahme sah er darin, dass Tiere ihre örtliche Orientierung beispielsweise dazu nutzen können, Abkürzungen zu nehmen. Hebb (1949) hatte dies die Bildung 'latenter Assoziationen' genannt. Er war davon ausgegangen, dass Organismen - durch die Aktivierung benachbarter Zellensembles - zwei Ereignisse oder Konzepte miteinander assoziieren können, ohne dass diese jemals gemeinsam aufgetreten waren.

Die Rolle des Hippocampus' bei dem Encodieren und Decodieren von Gedächtnisinhalten scheint sich demnach bei Menschen und Tieren nicht grundlegend zu unterscheiden. Ein wichtiger Unterschied besteht zwar in der sprachlichen Verarbeitung von Reizen bei Menschen, welche (in Untersuchungen) nicht unterdrückt werden kann. Tiere dagegen scheinen über Mechanismen zu verfügen, den Gedächtnisinhalt abzubilden, ohne sich der Sprache bedienen zu können. Der deutliche Unterschied in dem zeitlichen Auftreten der hippocampalen Aktivierung in dieser Arbeit, verglichen mit den in der Literatur veröffent-

lichten Ergebnissen, scheint aber nicht darauf zurückführbar zu sein, dass in dieser Arbeit Menschen und nicht Tiere untersucht wurden (dies wird dadurch noch gestützt, dass die Verarbeitung der verwendeten Stimuli nicht primär verbaler Art war).

Der zweite Faktor, der zu dieser unerwartet frühen hippocampalen Aktivierung in beiden Konditionierungsgruppen geführt haben könnte, ist die Ableitmethode. Die nicht-invasive Analyse der zeitlichen Aktivierungsmuster bei Menschen war bisher nicht möglich, da keine entsprechenden Erhebungsmethoden zur Verfügung standen. Mit der Einführung der MEG ist seit einigen Jahren die nicht-invasive Untersuchung zeitlicher Aktivierungsabläufe in menschlichen corticalen und subcorticalen Strukturen möglich geworden (z. B. Amidzic et al., 2001; Tesche et al., 1996; Tesche, 1997; Tesche & Karhu, 1997, 2000; Ishibashi et al., 2002). Aufgrund des Verfahrens der MEG, die Aktivierung einer Vielzahl von Neuronenverbänden abzubilden, sind die Ergebnisse aber nicht direkt mit denen von Einzel- und Mehrzellableitungen, wie sie in Tierstudien Anwendung finden, vergleichbar. Wie die Studien von Berger et al. (1976) und Berger und Thompson (1978) zeigten, scheint es in den unterschiedlichen Regionen des Hippocampus' (CA1 - CA4) keine Unterschiede in der zeitlichen Komponente der Aktivierung zu geben. Die Verwendung der MEG zur Ableitung der Signale und die Zuweisung der gemessenen Aktivierung zu Gehirnregionen anhand von Quellen erscheint damit gerechtfertigt. Die Berechnung eines Mittelwerts ermöglicht aber nicht die Abbildung des Aktivierungsverlaufs über die Untersuchung hinweg und damit nicht den Vergleich mit den Daten der Tierliteratur. Theoretisch ist zwar ein Vergleich der Aktivierung zu Beginn und gegen Ende der MEG-Untersuchung durchführbar. Hierfür ist aber eine relativ große Anzahl an Stimulus-Darbietungen notwendig, um dem relativ schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis der MEG gerecht zu werden. Dies könnte in der weiteren Untersuchung der hippocampalen Aktivierung bei der klassischen Lidschlagkonditionierung bei Menschen ein interessanter Ansatz sein, allerdings gilt es, die eventuell schlechtere Compliance der Probanden bei Verlängerung des Paradigmas aufgrund von Langeweile oder ähnlichem zu berücksichtigen. Eine weitere mögliche Ursache mag in der - relativ gesehen - schlechteren Lokalisationsmöglichkeit der MEG gesehen werden. So könnte argumentiert werden, dass die gemessene Aktivierung im inferioren und superioren Temporallappen aufgetreten sei - also im tertiären visuellen System, ausgelöst durch die visuelle Darbietung der beiden CSs. Tarkiainen, Helenius, Hansen, Cornelissen und Salmelin (1999) fanden jedoch in ihrer MEG-Studie Aktivierung in V3 frühestens 300 ms nach Darbietung der Stimuli. Die frühere Latenz der in dieser Arbeit gemessenen Aktivierung (240 ms nach Darbietung des CS) ist damit nicht in Einklang zu bringen und lässt demnach darauf schließen, dass die Aktivierung vom medialen und limbischen Bereich des Temporallappens herrührt. Eine abschließende Einschätzung der in dieser Arbeit erhobenen Daten zur Latenz der hippocampalen Aktivierung kann demnach nicht vorgenommen werden. Es zeichnet sich jedoch, vergleichbar mit den bisher publizierten Studien, ein Bild ab, nach dem der Hippocampus bei Durchführung einer klassischen Lidschlagkonditionierung sowohl bei Tieren als auch beim Menschen zwei

Funktionen übernimmt: eine assoziations- bzw. gedächtnisbildende sowie eine zeitgebende Funktion. Die Rolle der zeitlichen Steuerung von Bewegungen scheint der Hippocampus gemeinsam mit dem Cerebellum auszuführen. Die Möglichkeit einer Interaktion dieser beiden Strukturen bei der Beeinflussung der zeitlichen Ausgestaltung einer Bewegung ist von Perrett und Mauk (1995) diskutiert worden. Auf neuronaler Ebene wird diese Interaktion durch Verbindungen gestützt, welche vom Cerebellum zum Hippocampus laufen. Der Einfluss von Läsionen der cerebellären Kerne auf die Aktivierung des Hippocampus' bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ist zudem in mehreren Studien beschrieben worden (Clark et al., 1984; Thompson et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990). Das in dieser Arbeit beobachtete zeitlich frühere Auftreten der cerebellären Aktivierung im Vergleich mit der hippocampalen Aktivierung ist auf diese neuronalen Bahnen zwischen den beiden Strukturen zurückzuführen. Diesbezüglich stehen die Daten also in Einklang mit den derzeitigen Erkenntnissen bezüglich der Interaktionsmuster von Cerebellum und Hippocampus. Die in dieser Studie beobachtete cerebelläre Aktivierung, die bezüglich ihres zeitlichen Auftretens nicht zwischen den beiden Konditionierungsgruppen unterscheidet, weist desweiteren darauf hin, dass die Funktionen des Cerebellums bei Erlernen der klassischen Lidschlagkonditionierung von der Darbietungslänge des CS unabhängig sind.

Die Untersuchung des Ausmaßes der hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des Paradigmas basierte auf der Hypothese, dass für die Assoziationsbildung zwischen CS und UCS in einer Spurenkonditionierung eine stärkere Aktivierung im Hippocampus notwendig ist als bei Verwendung einer verzögerten Konditionierung. In der Literatur konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Zerstörung des Hippocampus' in der verzögerten Konditionierung zu keiner Beeinträchtigung des Erlernens der CR führt. In der Spurenkonditionierung dagegen ist das Erlernen der CR an einen intakten Hippocampus gebunden (Solomon et al., 1986; Moyer et al., 1990; Kim et al., 1995). Mit den erhaltenen Daten konnte die Annahme einer unterschiedlichen hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des Paradigmas sowohl mit den Daten der Gesamtstichprobe als auch mit denen der Substichprobe der 'Erkenner' in Teilen bestätigt werden. So fanden sich bei den Probanden dieser Studie Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Paradigma und hippocampaler Aktivierung - dies allerdings in Abhängigkeit der Kontingenzerkennung: Probanden, die die Kontingenz erkannten, wiesen eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung auf als Probanden, die sich der Kontingenz nicht bewusst waren. Dieser Effekt zeigte sich zudem unabhängig davon, ob den Probanden eine Spurenkonditionierung oder aber eine verzögerte Konditionierung dargeboten worden war. Ein Einfluss der hippocampalen Aktivierung auf das Erlernen der CR ist mehrfach beschrieben worden. So zeigten Kaninchen, deren hippocampale Aktivierung biochemisch verändert wurde, eine deutlich beeinträchtigte Konditionierbarkeit - und dies sowohl bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung als auch bei Darbietung einer Spurenkonditionierung (Moore et al., 1976; Solomon et al., 1983; Takatsuki et al., 2002). Sowohl das unbewusste

Erlernen der CR (in der verzögerten Konditionierung) als auch das bewusste Erkennen der CS-UCS-Kontingenz (in der Spurenkonditionierung) scheint demnach von einer ‘gleichförmigen’ hippocampalen Aktivierung abhängig zu sein.

Nicht beantwortet werden kann derzeit aber die Frage, ob die hippocampale Aktivierung Voraussetzung oder Ausdruck des (Kontingenz-)Erkennens ist. Wie oben bereits ausgeführt wurde, können mit der MEG Veränderungen in der neuronalen Aktivierung über den Untersuchungsverlauf nur dann abgebildet werden, wenn ausreichend viele Durchgänge dargeboten werden, um dem relativ schlechten Signal-Rausch-Verhältnis gerecht zu werden. Es wäre aber interessant, Studien durchzuführen, in denen die Probanden über den Verlauf der Untersuchung und unter Ableitung der hippocampalen Aktivierung ihre Gedanken bezüglich der vermutlichen Gesetzmäßigkeiten der Stimulusdarbietungen verbalisieren, um so ein Maß der hippocampalen Aktivierung und möglicher Änderungen über den Verlauf bei Lernprozessen zu erhalten.

Die gewichtigere Rolle des Hippocampus’ bei dem Erlernen der CR in der Spurenkonditionierung, im Vergleich mit der verzögerten Konditionierung, spiegelt sich in dieser Arbeit in dem Ausmaß der Aktivierung wider, die während des Lernvorgangs bei den ‘Kontingenz-Erkennen’ zu beobachten ist. Es ist zu vermuten, dass der Hippocampus bei der verzögerten Konditionierung lediglich eine modulierende Funktion innehat bzw. situationsspezifische Informationen erfasst, die für das eigentliche Erlernen der CR nicht relevant sind. Daher zeigt sich auch bei der verzögerten Konditionierung hippocampale Aktivierung. Inwieweit der Hippocampus das Cerebellum zusätzlich bei weiteren Aufgaben, wie beispielsweise der zeitlich korrekten Ausführung der CR, unterstützt, ist derzeit nicht abschätzbar. Die stärkere cerebelläre Aktivierung bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung weist aber darauf hin, dass das Cerebellum bei dieser Form der Konditionierung eine wichtigere Rolle spielt als bei Darbietung einer Spurenkonditionierung, bzw. dass der Hippocampus bei der Spurenkonditionierung Funktionen übernimmt, die bei der verzögerten Konditionierung vom Cerebellum ausgeführt werden. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse von Kishimoto und Kollegen, die bei PCLbeta4 mutierten Mäusen Beeinträchtigungen beim Erlernen der verzögerten Konditionierung, nicht aber der Spurenkonditionierung, beobachtet hatten. Die untersuchten Tiere wiesen eine reduzierte LTD im rostralen Cerebellum auf (Kishimoto et al., 2001; Kishimoto, Kawahara, Mori, Mishina & Kirino, 2001).

Die Aufteilung der für das Erlernen der CR bei der klassischen Lidschlagkonditionierung notwendigen Funktionen zwischen Cerebellum und Hippocampus ist bis heute nicht abschließend geklärt. Auch inwieweit bei Degeneration oder Zerstörung einer der beiden Strukturen Funktionen durch die andere Struktur (teilweise) übernommen werden können, ist ungeklärt. Die stärker ausgeprägte Aktivierung im Bereich des Cerebellums bei Probanden der verzögerten Konditionierung scheint aber einen Hinweis darauf zu geben, dass das Cerebellum bei dieser Form der Konditionierung eine weiterreichende Rolle

spielt als bei der sogenannten deklarativen Form der Konditionierung, der Spurenkonditionierung, bei der die hippocampale Aktivierung, den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge, stärker ausgeprägt ist.

Hemisphärendominanz. Die verschiedenen Analysen, die zur Überprüfung der aufgestellten Hypothesen durchgeführt wurden, erbrachten eine vorwiegend rechtshemisphärisch stärker ausgeprägte Aktivierung sowohl im Cerebellum als auch im Hippocampus. Desweiteren wurden die Aktivierungspeaks rechtslateral früher beobachtet als linkslateral. In der Literatur ist eine unterschiedliche Aktivierung in den beiden Hemisphären in Abhängigkeit der Art des dargebotenen Reizes beschrieben worden. So führt die Darbietung eines sich bewegenden Stimulus' zu einer stärker ausgeprägten rechts- als linksseitigen Aktivierung im Cerebellum sowie in V1 und V2 (Kaufmann, Elbel, Gössl, Pütz & Auer, 2001). Der CS dieser Studie entspricht zwar nicht direkt einem sich bewegenden Objekt, dennoch könnte aufgrund der Drehung des CS um 90° der Eindruck entstehen, dass sich der Stimulus bewegt. Es ist zwar fraglich, ob man den Stimulus aufgrund dieses Charakteristikums als 'sich bewegendes Objekt' einordnen kann - die stärker ausgeprägte rechtslaterale Aktivierung legt diesen Schluss jedoch nahe. Auch bezüglich der hippocampalen Verarbeitung ist ein Einfluss durch die Modalität des dargebotenen Reizes beschrieben worden. So wird die Verarbeitung non-verbaler Stimuli dem rechten Hippocampus zugeschrieben, während die Verarbeitung verbaler Stimuli dem linken Hippocampus zugeordnet wird (Kopelman, Stevens, Foli & Grasby, 1998; Strange et al., 1999). Squire et al. (1992) fanden zwar bei einer Worterkennungs- und Gedächtnisaufgabe eine stärker rechts- als linksseitig ausgeprägte Aktivierung des Hippocampus'. Die Autoren führen dies aber auf die visuelle Darbietung der Stimulus-Wörter zurück.

In der Literatur zur klassischen Lidschlagkonditionierung ist eine unterschiedliche rechts- bzw. linkshemisphärische Aktivierung vorwiegend des Cerebellums, aber auch des Hippocampus', v. a. in Abhängigkeit der Seite der UCS-Darbietung, also unabhängig von der Art des dargebotenen CS, beschrieben worden (Molchan et al., 1994; Schreurs et al., 1997). Dementsprechend hatte die einseitige Läsionierung des Cerebellums in einer Studie von Clark et al. (1984) zwar zu einer Unfähigkeit der Tiere geführt, die CR auf dem unilateralen Auge zu erlernen. Das rasche Erlernen der CR auf dem kontralateralen Auge erklärten die Autoren aber mit Transfereffekten zwischen den beiden Hemisphären. Auch die frühe Verschaltung der auditiven Nervenbahnen und die damit einhergehende bilaterale Aktivierung des Cerebellums ist in diesem Zusammenhang diskutiert worden (Blaxton et al., 1996). Logan und Grafton (1995) berichteten nach auditiver Darbietung des CS und rechtslateraler Darbietung des UCS eine verstärkte bilaterale Aktivierung des Cerebellums sowie eine verstärkte ipsilaterale (also rechtslaterale) Aktivierung des Hippocampus'. Schreurs et al. (1997) dagegen beobachteten nach Darbietung eines auditiven CS und einer linkslateralen UCS-Stimulation einen Rückgang des rCBF im linken Hippocampus. Ramnani et al. (2000) fanden eine stärker ausgeprägte linkslaterale Aktivierung

im Hippocampus bei Darbietung des ungepaarten CS+ im Vergleich zur Darbietung des CS−.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bisher nicht abschließend geklärt werden konnte, wie die durch das Konditionierungsparadigma hervorgerufene Aktivierung intra- bzw. interhemisphärisch verarbeitet wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen, da die Darbietung des UCS nicht auf ein Auge beschränkt war, am besten mit der Modalität des visuellen Stimulus erklärbar. Bei uneingeschränkter Funktionsfähigkeit scheint die rechte Hemisphäre für die Verarbeitung optischer Reize verantwortlich zu sein; treten rechtshemisphärische Läsionen auf, kann ein Teil der Verarbeitung von der linken Hemisphäre einer Struktur übernommen werden. Die in dieser Arbeit beobachtete zusätzlich auftretende, aber schwächer ausgeprägte linkslaterale Aktivierung wird auf die enge interhemisphärische Vernetzung des Hippocampus' zurückgeführt.

In dieser Arbeit war der UCS bei der Hälfte der Probanden links- bei der anderen Hälfte der Probanden rechtslateral dargeboten worden, um mögliche Einflüsse durch die UCS-Darbietung ausschließen zu können. Für die weitere Untersuchung einer möglichen Hemisphärendominanz im Rahmen der klassischen Lidschlagkonditionierung bietet es sich jedoch an, die Darbietung des UCS auf ein Auge zu beschränken.

Die Wahl des Quellenmodells kann als ein Schwachpunkt dieser Studie angesehen werden. Die Platzierung lediglich einer Quelle im Bereich des Cerebellums kann dazu geführt haben, dass nicht alle in den cerebellären Regionen auftretenden Prozesse bei Darbietung der verschiedenen Stimuli erfasst wurden. Zudem könnten (angesichts der visuellen Darbietung der Stimuli) Erhöhungen der Aktivierung im visuellen System fälschlicherweise durch die cerebellären Quellen erklärt worden sein. Durch die Platzierung sowohl occipitaler als auch parietaler Quellen sollte ein derartiger Einfluss weitestgehend ausgeschlossen werden. Dass dies offenbar gelang, dafür spricht das zeitliche Auftreten der cerebellären Aktivierung (s. o.); dennoch kann ein Einfluss des visuellen Systems auf die mit den cerebellären Quellen erklärte Aktivierung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Wie bereits angeführt wurde, eignet sich die MEG v. a. für die Untersuchung der zeitlichen Komponente von Aktivierungsmustern. Es empfiehlt sich daher, die Fragestellungen dieser Studie mit einem weiteren Verfahren zu überprüfen, das eine bessere örtliche Lokalisation zulässt als die MEG. Hier bietet sich die fMRT an, die bei einer schlechteren zeitlichen Auflösung eine deutlich bessere örtliche Differenzierung ermöglicht. Die fMRT ist zudem bereits in einigen Studien zur klassischen Lidschlagkonditionierung verwendet worden, was einen Vergleich der Daten ermöglicht. In Studie 2 dieser Arbeit sollen daher die in Studie 1 mit der MEG gewonnenen Erkenntnisse mit Hilfe der fMRT gestützt und bezüglich der Lokalisation der interessierenden neuronalen Prozesse ausgebaut werden.

Kapitel 10

Studie 2: Methoden

10.1 Beschreibung von Untersuchungsdesign, Stichprobe und Durchführung der Studie

In Studie 2 bestand die Notwendigkeit aufgrund der längeren Latenz der physiologischen Aktivierungsprozesse (bei vergleichsweise besserem Signal-Rausch-Verhältnis) ein längeres ITI (zwischen 5,7 und 11,2s) zu verwenden als in Studie 1. Um die Durchführungsphase nicht grundlegend zu verlängern, wurden daher in dieser Studie weniger Stimuli dargeboten, nämlich 100 Stimuli in der Akquisitionsphase und 50 Stimuli in der Extinktionsphase. Hiervon wurden wiederum bei der Hälfte der Darbietungen der CS+ und bei der anderen Hälfte der CS– dargeboten.

Die Probanden von Studie 2 wurden in einer Vorlesung im Rahmen des Psychologiestudiums an der Justus-Liebig-Universität Gießen rekrutiert. Als Entlohnung für die Teilnahme an der Untersuchung konnten die Probanden zwischen 30,- DM (= 15 Euro) und ihren eigenen anatomischen MRT-Bildern (auf CD-ROM) wählen.

Die Probanden waren durchschnittlich 22 Jahre alt (Min: 19 Jahre, Max: 29 Jahre), ihr Bildungsniveau lag bei durchschnittlich 13,9 Jahren (Min: 13 Jahre, Max: 16 Jahre). 26 Probanden waren Rechtshänder, 4 Probanden Linkshänder (davon 1 weiblich).

Für die Untersuchung im Kernspintomographen wurde dem Probanden eine EEG-Haube aufgesetzt, welche die Ableitung der vertikalen Augenbewegungen ermöglichte. Die Aufzeichnung erfolgte mit der Software BrainVision Recorder (Fa. Brain Products, München). Weiterhin setzte der Proband eine (glaslose) Brille auf, die mit einem Schlauch versehen war, durch den der Luftstoß auf das Auge appliziert wurde. Für den Verlauf der Untersuchung setzte der Proband einen Kopfhörer auf, über den Proband und Untersucherin in Kontakt standen; weiterhin ermöglichte der Kopfhörer einen Teil der Geräusche des Scanners abzuschirmen. Der Proband wurde dann gebeten, sich auf die Liege zu legen

und die Notrufl Klingel in die Hand zu nehmen. Die Ableiterspule wurde angebracht und der Kopf des Probanden von links und rechts fixiert. Ein Spiegel, der auf die Spule aufgesetzt wurde, ermöglichte es dem Probanden, die Leinwand zu sehen, auf der die Stimuli dargeboten wurden (siehe Abbildung 10.1). Der Proband wurde dann auf dem Rücken liegend kopf vorwärts in den Scanner gefahren.

Für die Zeit während der Durchführung des ‘Localisers’ und der anatomischen Messung konnten die Probanden aus fünf unterschiedlichen mit Musik unterlegten Naturfilmen wählen.



Abbildung 10.1: Für die Untersuchung im MR-Scanner wurden die Probanden mit einer EEG-Haube für die EOG-Ableitung versehen, sowie mit einer Brille, an der der Schlauch angebracht wurde, der die Darbietung des UCS garantierte. Über einen Spiegel konnten die Probanden die CS-Darbietungen auf einer Leinwand verfolgen.

10.2 Technische Daten des Magnetresonanztomographen

Die MRT-Messungen wurden mit dem 1.5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen ‘SYMPHONY’ (Siemens, Erlangen) des ‘Bender Institute Of Neuroimaging’ (B.I.O.N.) durchgeführt, welches sich am Fachbereich Psychologie der Justus-Liebig Universität in Gießen befindet.

Die Messung begann mit der Durchführung des ‘Localisers’ (ca. 6 s) und der daran anschließenden 11minütigen anatomischen Messung (T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz). Für die funktionelle Messung wurde während der experimentellen Untersuchung die von

Siemens entwickelte T2* gewichtete Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz verwendet. Gemessen wurden 25 Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm und einem Field of View (FOV) von 192 x 192 mm. Bei einer Bildauflösung von 64 x 64 Pixels ergibt sich somit eine Voxelgröße von 3 x 3 mm. Die Schichten wurden in aufsteigender Folge interleaved gemessen. Die Messzeit pro Schicht (TA) betrug 100 ms, die Messzeit pro Volumen (TR) somit 2,5 s. Der Flipwinkel betrug 90°, die Echozeit (TE) 60 ms. Die Schichtenführung war parallel zur AC-PC-Linie (anteriore Commissur, posteriore Commissur) und wurde so gewählt, dass die beiden ‘Regions of Interest’ (ROI), Cerebellum und Hippocampus, erfasst wurden. Insgesamt wurden 460 Volumen (‘interleaved’) gemessen. Die Untersuchung begann nach den ersten drei Volumen. Die Messzeit lag bei 19 min.

10.3 Auswertung der EOG-Daten

Für die Berechnung der Anzahl an CRs, die die Probanden auf die Darbietung der Stimuli in Studie 2 zeigten, wurden die EOG-Daten zusammen mit einer Datei, die die Informationen über die Zeitachse enthielt, in MATLAB (The Mathworks, Inc., Version 6.1) in das ‘Signal Processing Tool’ eingelesen. Anschließend wurde ein Tiefpass-Filter (4 Hz) über die Daten gelegt, um die Überlagerungen des Kernspintomographen herauszufiltern (siehe Abbildung 10.2). Als letzter Schritt wurde die Anzahl der Lidschlussbewegungen, welche auf die Darbietung eines CS folgten, manuell erhoben. Die Charakteristika, die eine Lidschlussreaktion aufweisen musste, um als CR gewertet zu werden, sind in Kapitel 6.4 dargestellt.

10.4 Auswertung der fMRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden mit dem Auswertungsprogramm SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London) ausgewertet. Zunächst wurde eine Bewegungskorrektur per ‘Realignment’ mit Koregistrierung und Neuberechnung der Schichten über eine Sinc Interpolation ohne Fehleradjustierung vorgenommen. Im Anschluss folgte eine Erhebungszeitkorrektur (‘slicetiming’) mit der mittleren Messschicht als Referenz. Als dritter Punkt der Vorverarbeitung der Daten erfolgte eine Normalisierung, die das individuelle Gehirn in einen Standardraum transformiert. Dazu wurde als Template das Montreal Neurological Institute Standard Brain (MNI-Brain), ein Mittel aus 305 Gehirnen, verwendet. Bei der Koregistrierung wurden die Bilder auf eine Voxelgröße von 2 x 2 x 2 mm interpoliert. Zum Abschluss des Preprocessings wurden die Bilder zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit einem Gauss-Filter von 8 mm FWHM gesmooht, was innerhalb des im SPM-Manual empfohlenen

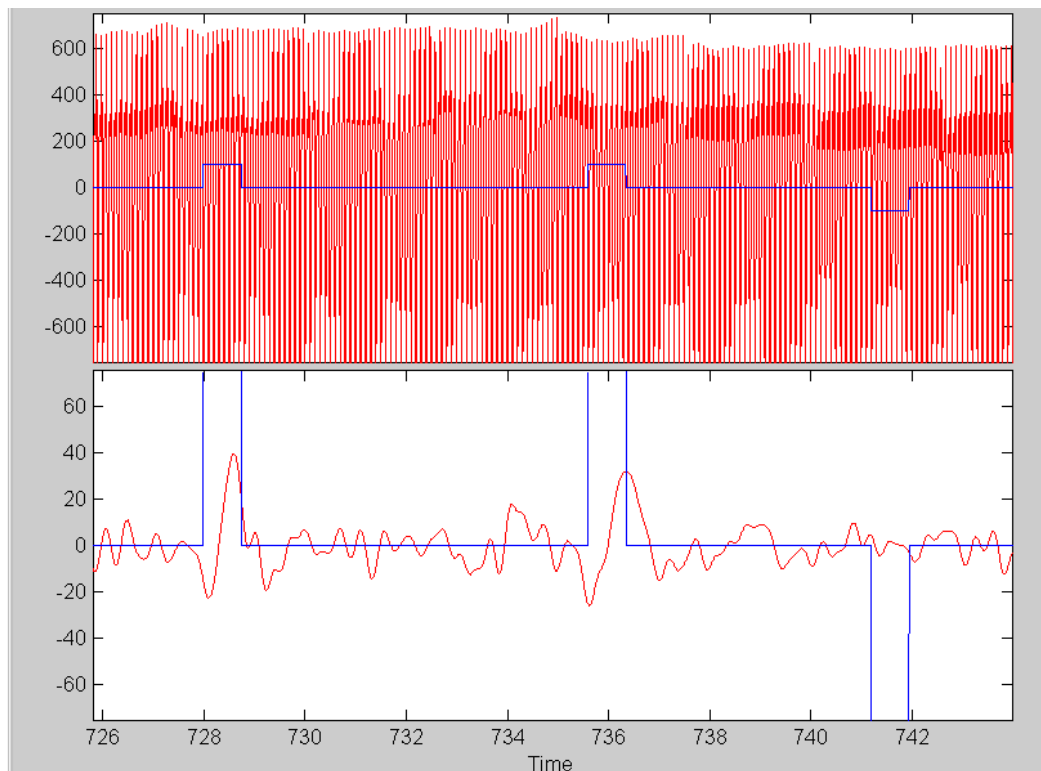


Abbildung 10.2: Ausschnitt aus der EOG-Ableitung eines Probanden aus Studie 2. Die EOG-Daten werden ohne Filter von dem MR-Tomographen überlagert (oben). Nach Einstellen des Tiefpass-Filters sind die einzelnen Lidschlussbewegungen gut bedeuten Anfang und Ende der Darbietung des CS+, die beiden nach unten gerichteten Linien zeigen die Darbietung des CS– an. Auf der Abszisse ist die Zeit (s) abgetragen, auf der Ordinate die Amplitude (nAm). Beachte die unterschiedliche Ordinaten-Skalierung der beiden Abbildungen. Ein Lidschluss wurde nur dann als CR gewertet, wenn er 350 ms nach Darbietung des CS auftrat, den UCS überdauerte und zudem 5% der maximalen Lidschlussreaktion überschritt.

Bereichs vom zwei- bis dreifachen der Voxelgröße liegt. Die anatomischen Aufnahmen wurden nicht in die weiteren Analysen miteinbezogen.

Nach der Vorverarbeitung wurden im Rahmen eines Allgemeinen Linearen Modell (ALM) die Aktivierungsmuster für jede einzelne Versuchsperson getrennt berechnet. Dabei wurden aus den Realignment-Daten (Translationen und Rotationen in jede Raumachsenrichtung) 6 zusätzliche Regressoren als Kovariaten erzeugt, um verbliebene Bewegungsartefakte zu kontrollieren. Mittels multipler Regressionsanalyse wurden die Modellprädiktoren an das Signalverhalten angepasst. Während der Datenanalyse wurden die Rohwerte der Probanden mit einem Hochpassfilter von 96 s und einem Tiefpassfilter von 4 s gefiltert. Für jeden einzelnen Probanden wurden Kontraste für die einzelnen Versuchsbedingungen bzw. den Vergleich verschiedener Bedingungen berechnet. Diese gingen in eine sogenannte ‘2nd Level Random Effect Analyse’ ein, mit der die Effekte für die Gesamtgruppe

bestimmt wurde. Zur Korrektur der multiplen Mittelwertsvergleiche wurden gemäß der Random Field Theory die verwendeten t-Tests an die räumliche Autokorrelation eines Gaussian Random Fields angepasst (Worsley, Marrett, Neelin, Friston & Evans, 1996).

Berichtet werden unkorrigierte explorative Analysen mit einem Signifikanzniveau von $p \leq .01$. Darüber hinaus erfolgten die hypothesengeleiteten Tests im Rahmen von ROI-Analysen, getrennt für Hippocampus und Cerebellum (Region IV/V und VI) und innerhalb dieser Strukturen nochmals getrennt für die Hemisphären. In diese Analysen gingen alle Voxel ein, die mindestens auf dem $p \leq .05$ Niveau signifikant waren. Die Masken für die genannten ROI-Analysen wurden mittels dem Softwareprogramm MARINA (Walter et al., 2003) erstellt. Die Ergebnisse der ROI-Analysen werden nur berichtet, wenn die p-Werte nach der oben genannten Random-Field-Korrektur signifikant waren.

In einem letzten Schritt wurden die Koordinaten der cerebellären Regionen in MATLAB (The Mathworks, Inc., Version 6.1) anhand des ‘mni2tal’ in das Koordinatensystem von Talairach und Tournaux (1988) überführt, um anschließend mit Hilfe des ‘Talairach Daemon’ (Database Software 1.0) die Regionen IV/V und VI differenzieren zu können.

Kapitel 11

Studie 2: Ergebnisse

11.1 Kontingenzerkennung und CRs

11.1.1 Analyse der Angaben zur Kontingenzerkennung

Nach der Untersuchung wurden die Probanden zur Kontingenzerkennung befragt. Diese Befragung erbrachte, dass sich 14 Probanden der CS-UCS-Kontingenz nicht bewusst waren. Von diesen befanden sich jeweils sieben Probanden in der Spuren- bzw. in der verzögerten Konditionierungsgruppe. Im folgenden werden die Probanden für die bessere Übersichtlichkeit als ‘Erkenner’ bzw. ‘Nichterkenner’ bezeichnet.

Wie bereits beschrieben wurde, wird davon ausgegangen, dass Probanden der verzögerten Konditionierung die CR auch dann erlernen, wenn sie nach Abschluss der Untersuchung die CS-UCS-Kontingenz nicht wiedergeben können. Probanden der Spurenkonditionierung dagegen sollten die CR nur dann erlernen, wenn sie sich der Kontingenz bewusst sind (vgl. Kapitel 2.2.3). In die Analyse der CRs zur Überprüfung der Fragestellung, inwiefern die Probanden die CR erlernten, wird die Kontingenzerkennung als Faktor eingehen, um die relativ hohe Anzahl an ‘Nichterkennern’ zu berücksichtigen.

11.1.2 Analyse der CRs

In Studie 2 liegen aufgrund technischer Schwierigkeiten, die im Verlauf der Datenerhebung auftraten, nicht für alle Probanden EOG-Daten vor. Lediglich bei 21 der 30 Probanden wurden vollständige Datensätze erhoben. Von diesen befanden sich 10 Probanden in der Gruppe, die eine verzögerte Konditionierung, und 11 Probanden in der Gruppe, die eine Spurenkonditionierung dargeboten bekam.

Die Überprüfung des Prozentsatzes konditionierter Lidschlussreaktionen erfolgte, vergleichbar mit Studie 1, in Abhängigkeit des Paradigmas und der Kontingenzerkennung, also anhand einer 2x2x2x2-multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren CS-Art (CS+ vs. CS-) und Untersuchungsphase (Akquisition vs. Extinktion) und den Zwischensubjektfaktoren Paradigma (delay¹ vs. trace²) und Kontingenzerkennung (erkannt vs. nicht erkannt).

Tabelle 11.1 gibt die durchschnittlichen Prozentsätze an CRs auf die Darbietung der vier Stimuli wieder. Die entsprechenden Daten für die beiden Konditionierungsgruppen, getrennt nach 'Erkennen' und 'Nichterkennen', finden sich in den Tabellen 14.1 und 14.2.

Stimulus	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akquisition)	53,4 %	26,1 %	2,0 - 90,0 %
CS- (Akquisition)	17,3 %	13,9 %	0,0 - 52,0 %
CS+ (Extinktion)	32,0 %	16,9 %	4,0 - 56,0 %
CS- (Extinktion)	20,1 %	19,3 %	0,0 - 64,0 %

Tabelle 11.1: Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs auf die Darbietung der einzelnen Stimuli in Studie 2. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Die Überprüfung der CRs der Probanden von Studie 2 zeigt einen hoch signifikanten Haupteffekt der CS-Art einerseits ($F(1/17) = 43,87$, $p \leq ,00$) sowie einen signifikanten Haupteffekt der Zeit andererseits ($F(1/17) = 5,83$, $p \leq ,03$). Desweiteren sind die Interaktionen Untersuchungsphase x Kontingenzerkennung ($F(1/17) = 11,16$, $p \leq ,01$) und Untersuchungsphase x CS-Art ($F(1/17) = 7,45$, $p \leq ,02$) signifikant (siehe Abbildungen 11.1 und 11.2). Die Interaktionen CS-Art x Kontingenzerkennung ($F(1/17) = 3,07$, $p \leq ,10$) und Untersuchungsphase x CS-Art x Kontingenzerkennung ($F(1/17) = 3,82$, $p \leq ,07$) weisen zudem einen Trend auf zu einem differenzierten Verhalten der 'Erkenner', nicht aber der 'Nichterkenner', auf die Darbietung der Stimuli in Akquisitions- und Extinktionsphase.

¹delay (conditioning) = verzögert(e Konditionierung)

²trace (conditioning) = Spur(enkonditionierung)

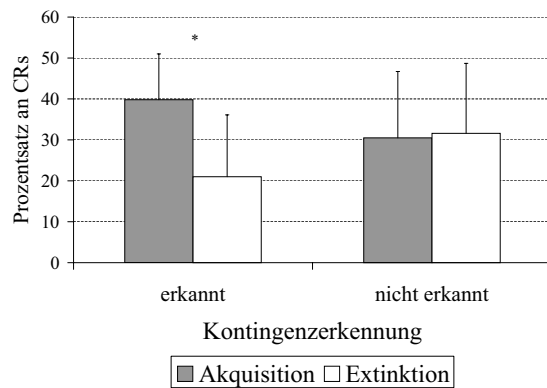


Abbildung 11.1: Prozentsatz an CRs in Studie 2: Interaktion Untersuchungsphase x Kontingenzerkennung.

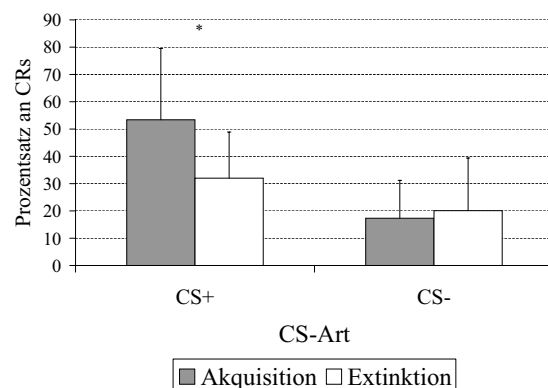


Abbildung 11.2: Prozentsatz an CRs in Studie 2: Interaktion Untersuchungsphase x CS-Art.

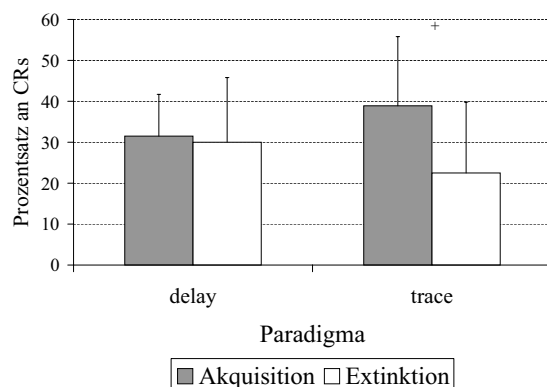


Abbildung 11.3: Prozentsatz an CRs in Studie 2: Trend zur Interaktion Untersuchungsphase x Paradigma.

Weiterhin zeigt sich ein Trend zu einer Interaktion Untersuchungsphase x Paradigma ($F(1/17) = 3,83, p \leq ,07$), welcher vermuten lässt, dass das Paradigma einen Einfluss auf die Anzahl der CRs in Akquisition und Extinktion hat. Wie aus Abbildung 11.3 ersichtlich wird, zeigen die Probanden der verzögerten Konditionierung in der Akquisitionsphase ähnlich viele CRs wie in der Extinktionsphase. Die Probanden der Spurenkonditionierung dagegen unterscheiden zwischen den Konditionierungsphasen. Sie weisen in der Akquisition mehr CRs und in der Extinktion weniger CRs auf als die Probanden der verzögerten Konditionierung.

Zusammenfassung. Die beiden signifikanten Interaktionen verdeutlichen, dass die Untersuchungsphase einen Einfluss auf die Anzahl an CRs hat. So unterscheidet sich der Prozentsatz an CRs der 'Nichterkenner' im Gegensatz zu den 'Erkennern' in der Akquisitionsphase nicht von dem in der Extinktionsphase. Die 'Erkenner' reagieren in der Akquisitionsphase auf die Darbietung der Stimuli häufiger mit einer CR als die 'Nichterkenner'; in der Extinktionsphase zeigen sie hingegen weniger CRs als die 'Nichterkenner'. Weiterhin lassen sich bei allen Probanden auf die Darbietung des CS+ mehr CRs beobachten als auf die Darbietung des CS-. Während die Anzahl der CRs auf die Darbietung des CS+ in der Extinktionsphase sinkt, steigt sie auf die Darbietung des CS- leicht an.

11.2 Analyse der funktionellen Gehirnaktivierung

Bezüglich der fMRT-Daten wurden, wie beschrieben, ‘two-sample’-T-Tests gerechnet - mit Ausnahme der Überprüfung des Einflusses der CS-Art auf die cerebelläre Aktivierung, hier wurden ‘one-sample’-T-Tests gerechnet. In den Fällen, in denen mehrere Cluster einer Region sich als signifikant erwiesen, wird im Text der jeweils höchste T-Wert sowie die entsprechenden Talairach-Koordinaten angegeben.

11.2.1 Analyse der cerebellären Aktivierung

11.2.1.1 Überprüfung der Abbildbarkeit der cerebellären Aktivierung mit der fMRT

In einem ersten Schritt wurde überprüft, inwieweit die, bei der klassischen Lidschlagkonditionierung auftretende, cerebelläre Aktivierung in den Regionen IV/V und VI mit der fMRT abgebildet werden kann. Hierfür wurde die cerebelläre Aktivierung auf die Darbietung der einzelnen Stimuli mit der Aktivierung im Ruhezustand verglichen.

Darbietung des CS+. Auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** zeigt sich bei den Probanden eine ausgeprägte bilaterale Aktivierung primär in der Region IV/V (max. Aktivierung: $x = -14$, $y = -50$, $z = -6$, $T(1/29) = 9,6$, $p \leq ,001$, $K = 2569$, $p \leq ,001$ bzw. $x = 14$, $y = -54$, $z = -4$, $T(1/29) = 7,0$, $p \leq ,001$, $K = 2614$, $p \leq ,001$), aber auch in der Region VI (max. Aktivierung: $x = -28$, $y = -56$, $z = -16$, $T(1/29) = 6,3$, $p \leq ,001$, $K = 2569$, $p \leq ,001$ bzw. $x = 38$, $y = -60$, $z = -24$, $T(1/29) = 6,2$, $p \leq ,001$, $K = 2614$, $p \leq ,001$).

In der **Extinktion** zeigen alle untersuchten Probanden eine, im Vergleich zum unkonditionierten Zustand, signifikante Erhöhung des BOLD-Signals rechtslateral in Region VI (max. Aktivierung: $x = 38$, $y = -60$, $z = -32$, $T(1/29) = 4,0$, $p \leq ,2$, $K = 1081$, $p \leq ,01$).

Darbietung des CS-. Die Analyse der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung des CS- in der **Akquisition** erbringt eine bilaterale Aktivierung in Region VI (max. Aktivierung: $x = -38$, $y = -72$, $z = -20$, $T(1/29) = 5,0$, $p \leq ,03$, $K = 1707$, $p \leq ,001$ bzw. $x = 38$, $y = -60$, $z = -24$, $T(1/29) = 6,3$, $p \leq ,001$, $K = 1830$, $p \leq ,001$).

Auch die Überprüfung der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung des CS- in der **Extinktion** erbringt linkslateral in Region VI Aktivierung, welche signifikant stärker ausgeprägt ist als im Ruhezustand (max. Aktivierung: $x = -30$, $y = -58$, $z = -24$, $T(1/29) = 4,7$, $p \leq ,06$, $K = 2029$, $p \leq ,001$). Rechtslateral zeigt sich eine erhöhte Aktivierung in Region IV/V (max. Aktivierung: $x = 34$, $y = -50$, $z = -22$, $T(1/29) = 5,2$, $p \leq ,02$, $K = 2542$, $p \leq ,001$).

Zusammenfassung. Bei allen vier Bedingungen zeigt sich im Vergleich zum Ruhezustand eine erhöhte Aktivierung in den beiden für die Lidschlagkonditionierung wichtigen

cerebellären Regionen, IV/V und VI. Cerebelläre Aktivierung, die im Rahmen einer Untersuchung zur klassischen Lidschlagkonditionierung beim Menschen in diesen Regionen auftritt, kann demnach mit der fMRT abgebildet werden. Dies wird als Voraussetzung angesehen, um mögliche Unterschiede in Abhängigkeit des dargebotenen CS in diesen Regionen untersuchen zu können.

11.2.1.2 Einfluss des CS auf die cerebelläre Aktivierung

Im Folgenden soll nun überprüft werden, ob sich die Art des dargebotenen CS unterschiedlich auf die Aktivierung der cerebellären Regionen IV/V und VI auswirkt. Die cerebelläre Aktivierung auf die Darbietung des CS+ wird dementsprechend mit der Aktivierung verglichen, die sich auf die Darbietung des CS– zeigt.

CS+ > CS–. Die Überprüfung der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung des CS+, im Vergleich mit der auf die Darbietung des CS–, erbringt für die **Akquisition** einen Effekt dahingehend, dass sich bei Darbietung des CS+ eine stärker ausgeprägte Aktivierung bilateral in Region IV/V zeigt (max. Aktivierung: $x = -14$, $y = -50$, $z = -6$, $T(1/29) = 7,9$, $p \leq ,001$, $K = 2176$, $p \leq ,001$ bzw. $x = 16$, $y = -50$, $z = -6$, $T(1/29) = 6,7$, $p \leq ,001$, $K = 1558$, $p \leq ,005$), siehe Abbildung 11.4. Neben dieser Region zeigen weitere Gehirnstrukturen eine erhöhte Aktivierung bei Darbietung des CS+ (siehe Abbildung 11.5).

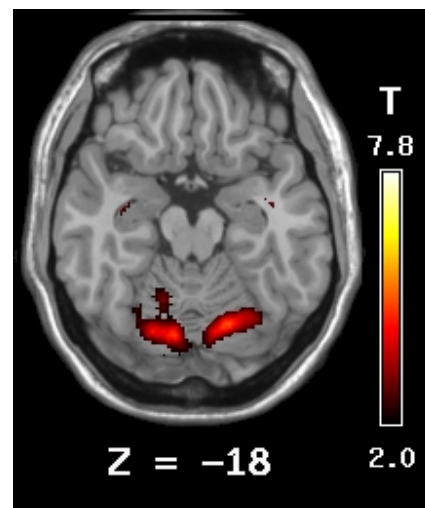


Abbildung 11.4: Darstellung des Vergleichs $CS+ > CS-$ in der Akquisitionsphase, $p \leq ,01$ (unkorrigiert).

Der Vergleich der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli in der **Extinktion** erbringt weder links- noch rechtslateral eine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung bei Darbietung des CS+ in den Regionen IV/V und VI ($p \leq ,1$).

CS– > CS+. Die Überprüfung einer stärker ausgeprägten cerebellären Aktivierung auf die Darbietung des CS– im Vergleich mit der auf die Darbietung des CS+ zeigt in der **Akquisition** keine signifikanten Unterschiede auf ($p \leq ,1$).

Der Vergleich der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli in der **Extinktion** erbringt bilateral einen Trend zu einer stärker ausgeprägten Aktivierung auf die Darbietung des CS– im Vergleich mit der Aktivierung auf die Darbietung des

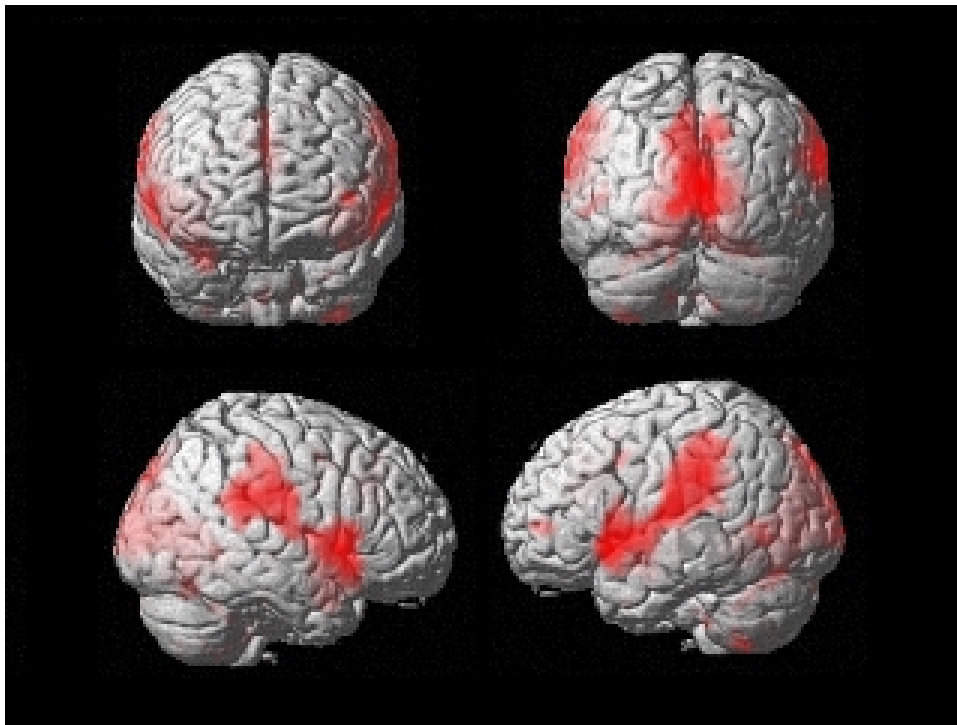


Abbildung 11.5: Ergebnis der explorativen Analyse für den Vergleich $CS+ > CS-$, $p \leq .01$ (unkorrigiert).

$CS+$ in der Region IV/V (max. Aktivierung: $x = -34$, $y = -44$, $z = -28$, $T(29) = 5,4$, $p \leq .02$, $K = 739$, $p \leq .04$ bzw. $x = 20$, $y = -40$, $z = -24$, $T(29) = 4,1$, $p \leq .2$, $K = 616$, $p \leq .07$).

Zusammenfassung. Der Vergleich der cerebellären Aktivierungsmuster auf die Darbietung der beiden Stimuli zeigt in der Akquisition eine stärker ausgeprägte Aktivierung auf die Darbietung des $CS+$; in der Extinktion findet sich auf die Darbietung des $CS-$ eine stärker ausgebildete Aktivierung als auf die Darbietung des $CS+$. In beiden Fällen ist diese Aktivierung vorwiegend im Bereich der Region IV/V zu finden.

Es besteht Übereinstimmung in der Literatur bezüglich der Annahme, dass die Region IV/V für das zeitlich korrekte Auftreten der CR bei Darbietung des $CS+$ einerseits, sowie für das Verlernen der CR in der Extinktion andererseits verantwortlich ist (Yeo et al., 1985a; Perrett et al., 1993; Chen et al., 1996; Perrett & Mauk, 1995; Garcia et al., 1999; Attwell et al., 2001, 2002). Mit dieser Funktion ist die erhöhte Aktivierung in der Akquisitionsphase erklärbar; offen bleiben muss jedoch, warum sich in der Extinktion auf die Darbietung des $CS-$ eine stärkere Aktivierung abzeichnet. Die Richtigkeit der Annahme einer Exzitation der Purkinje-Zellen bei Darbietung des $CS-$ und der Inhibition bei Darbietung des $CS+$ findet sich in den fMRT-Daten nicht. Beide Ergebnisse stehen mit dieser Vermutung nicht in Einklang.

11.2.1.3 Einfluss des Paradigmas auf die cerebelläre Aktivierung

Für die Überprüfung des Ausmaßes der cerebellären Aktivierung in Abhängigkeit des dargebotenen Paradigmas wurden für jeden Stimulus Vergleiche zwischen Spuren- und verzögerter Konditionierung gerechnet.

Vergleich: verzögerte Konditionierung > Spurenkonditionierung

Darbietung des CS+. Die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** erbringt für die Probanden der verzögerten Konditionierung eine stärker ausgeprägte bilaterale Aktivierung in Region VI als für die Probanden der Spurenkonditionierung (max. Aktivierung: $x = -4$, $y = -74$, $z = -16$, $T(1/28) = 7,6$, $p \leq ,001$, $K = 1654$, $p \leq ,01$ bzw. $x = 24$, $y = -80$, $z = -16$, $T(1/28) = 4,8$, $p \leq ,04$, $K = 2318$, $p \leq ,001$), siehe Abbildung 11.6.

Auf die Darbietung des CS+ in der **Extinktion** weisen die Probanden der verzögerten Konditionierung keine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung auf als die Probanden der Spurenkonditionierung ($p \leq ,8$).

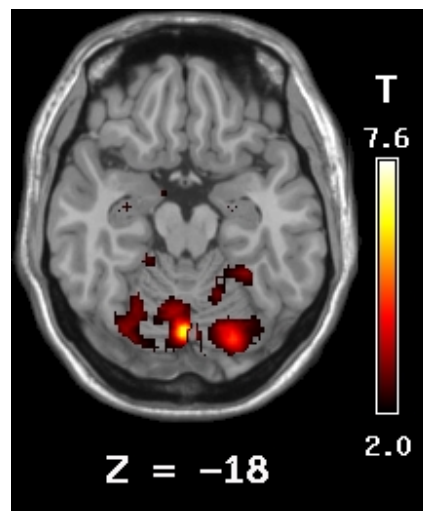


Abbildung 11.6: Ergebnis der Analyse für den Vergleich verzögerte Konditionierung > Spurenkonditionierung bei Darbietung des CS+ in der Akquisition, $p \leq ,01$ (unkorrigiert).

Darbietung des CS–. Der Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen den beiden Konditionierungsgruppen erbringt weiterhin auf die Darbietung des CS– in der **Akquisition** eine bilaterale Aktivierung der Probanden der verzögerten Konditionierung, die sich bei den Probanden der Spurenkonditionierung nicht in gleichem Ausmaß findet. Diese Aktivierung zeigt sich linkslateral in Region VI und rechtslateral in Region IV/V (max. Aktivierung: $x = -4$, $y = -74$, $z = -16$, $T(1/28) = 4,3$, $p \leq ,2$, $K = 871$, $p \leq ,03$ bzw. $x = 18$, $y = -54$, $z = -10$, $T(1/28) = 3,8$, $p \leq ,3$, $K = 1289$, $p \leq ,01$).

Die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS– in der **Extinktion** erbringt für die Probanden der verzögerten Konditionierung erneut keine stärker ausgeprägte Aktivierung in den Regionen IV/V und/oder VI als für die Probanden der Spurenkonditionierung ($p \leq ,8$).

Vergleich: Spurenkonditionierung > verzögerte Konditionierung

Darbietung des CS+. Die Überprüfung der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** zeigt, dass die Probanden der Spurenkonditionierung in keiner Region eine stärker ausgeprägte Aktivierung zeigen als die Probanden der verzögerten Konditionierung ($p \leq, 1$).

Auch auf die Darbietung des CS+ in der **Extinktion** weisen die Probanden der Spurenkonditionierung in den interessierenden Regionen keine Aktivierung auf, die sich bei den Probanden der verzögerten Konditionierung nicht finden ließe ($p \leq, 7$).

Darbietung des CS-. Die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS- erbringt für die Probanden der Spurenkonditionierung weder in der **Akquisition** noch in der **Extinktion** eine stärker ausgeprägte Aktivierung in den Regionen IV/V bzw. VI als für die Probanden der verzögerten Konditionierung ($p \leq, 5$).

Zusammenfassung. Der Vergleich der beiden Konditionierungsgruppen erbringt, dass die Probanden der Spurenkonditionierung zu keiner der untersuchten Bedingungen eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung aufweisen als die Probanden der verzögerten Konditionierung. Die Probanden der verzögerten Konditionierung dagegen zeigen in der Akquisition auf die Darbietung beider Stimuli eine stärker ausgeprägte Aktivierung in Region VI, sowie bei Darbietung des CS- auch in Region IV/V als die Probanden der Spurenkonditionierung. Insgesamt zeichnet sich demnach ein Bild ab, nach dem die Probanden der verzögerten Konditionierung eine signifikant stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung aufweisen als die Probanden der Spurenkonditionierung. Wie sich gezeigt hat, können Tiere bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung die CR auch dann erlernen, wenn operativ der Großteil des Gehirns zerstört wurde. Die Funktionsfähigkeit des Cerebellums ist hierfür jedoch notwendig. Die Hauptverarbeitungsstruktur ist demnach bei diesem Paradigma das Cerebellum. Bei der Spurenkonditionierung ist dagegen für die Assoziationsbildung zwischen CS und UCS der Hippocampus notwendig - ob sich bei dieser eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung findet, soll nun überprüft werden.

11.2.2 Analyse der hippocampalen Aktivierung

11.2.2.1 Überprüfung der Abbildbarkeit hippocampaler Aktivierung in der fMRT

In den bisher vorliegenden Studien zur klassischen Lidschlagkonditionierung sind bezüglich der Möglichkeit, die hippocampale Aktivierung mit der fMRT abzubilden, unterschiedliche Ergebnisse berichtet worden. Im Folgenden soll überprüft werden, ob sich in dieser Studie mit der fMRT eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung bei Darbietung der verwendeten Stimuli abbilden lässt.

Darbietung des CS+. Die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** führt zu keinem signifikanten Anstieg der Aktivierung im Hippocampus.

Auch in der **Extinktion** findet sich, im Vergleich zum unkonditionierten Zustand, keine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung.

Darbietung des CS–. Auf die Darbietung des CS– zeigt sich bei den Probanden weder in der **Akquisition** noch in der **Extinktion** ein Anstieg in der hippocampalen Aktivierung, welcher von der Aktivierung im Ruhezustand unterschieden werden könnte.

Zusammenfassung. Studien, die die klassische (Lidschlag-)Konditionierung mit der fMRT untersuchten, berichten über uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der Abbildbarkeit der hippocampalen Aktivierung - zumeist konnte keine Aktivierung nachgewiesen werden. Auch in dieser Studie fand sich in den Daten der Gesamtstichprobe kein Hinweis auf eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung. Eine Fragestellung dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem möglichen Einfluss des Paradigmas auf das Ausmaß der hippocampalen Aktivierung. Es wird vermutet, dass die hippocampale Aktivierung bei Probanden der verzögerten Konditionierungsgruppe weniger stark ausgeprägt ist als bei Probanden der Spurenkonditionierung. Tiere, deren Hippocampi zerstört wurden, können die CR bei der verzögerten Konditionierung, nicht aber bei der Spurenkonditionierung, erlernen. Die eventuell sehr schwach ausgeprägte hippocampale Aktivierung der Probanden der verzögerten Konditionierung könnte dazu geführt haben, dass sich in der Gesamtstichprobe keine signifikante Zunahme der hippocampalen Aktivierung finden lässt. Die Überprüfung eines möglichen Einflusses der Konditionierungsgruppe auf die hippocampale Aktivierung soll daher nun vorgenommen werden, auch wenn in der Gesamtstichprobe keine hippocampale Aktivierung beobachtet wurde.

11.2.2.2 Einfluss des Paradigmas auf die hippocampale Aktivierung

Der Vergleich der Spuren- mit der verzögerten Konditionierung bezüglich der hippocampalen Aktivierung wird wieder getrennt für die beiden Stimuli dargestellt.

Vergleich: Spurenkonditionierung > verzögerte Konditionierung

Darbietung des CS+. Die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** weist keine Unterschiede zwischen den beiden Konditionierungsgruppen hinsichtlich ihrer Aktivierung im Bereich des Hippocampus' auf.

Auch auf die Darbietung des CS+ in der **Extinktion** weisen die Probanden der Spurenkonditionierung keine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung auf als die Probanden der verzögerten Konditionierung.

Darbietung des CS–. Die Überprüfung der hippocampalen Aktivierung auf die Darbietung des CS– erbringt in der **Akquisition** keine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung bei den Probanden der Spurenkonditionierung.

Die Darbietung des CS– in der **Extinktion** führt, im Vergleich mit den Probanden der verzögerten Konditionierung, bei den Probanden der Spurenkonditionierung im Bereich des Hippocampus' ebenfalls zu keiner stärkeren Ausprägung des BOLD-Signals.

Vergleich: verzögerte Konditionierung > Spurenkonditionierung

Darbietung des CS+. Die Überprüfung einer möglichen stärker ausgeprägten hippocampalen Aktivierung auf Seiten der Probanden der verzögerten Konditionierung bei Darbietung des CS+ in der **Akquisition** erbringt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit den Probanden der Spurenkonditionierung.

Auf die Darbietung des CS+ in der **Extinktion** zeigen die Probanden der verzögerten Konditionierung wiederum keine stärker ausgeprägte Aktivierung im Hippocampus.

Darbietung des CS–. Der Vergleich der beiden Konditionierungsgruppen auf die Darbietung des CS– in der **Akquisition** sowie in der **Extinktion** zeigt für die Probanden der verzögerten Konditionierung keine erhöhte Aktivierung im Vergleich mit den Probanden der Spurenkonditionierung auf.

Zusammenfassung. Die Probanden der Spurenkonditionierung weisen bei keiner der vier untersuchten Bedingungen eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung auf als die Probanden der verzögerten Konditionierung. Das gleiche Bild zeigt sich bei dem Vergleich der hippocampalen Aktivierung der Probanden der verzögerten Konditionierung mit dem der Probanden der Spurenkonditionierung. Die Daten weisen demnach nicht die erwarteten Unterschiede in der hippocampalen Aktivierung zwischen den beiden Konditionierungsgruppen auf. In Studie 1 hatte die Überprüfung eines möglichen Einflusses der Kontingenzerkennung auf die hippocampale Aktivierung ein positives Ergebnis erbracht, d. h. die hippocampalen Aktivierungsmuster unterschieden zwischen Probanden, die die CS-UCS-Kontingenz erkannten und Probanden, die sich der Kontingenz nicht

bewusst waren. Hieran anknüpfend soll auch für die Daten von Studie 2 eine post-hoc-Analyse mit dem Faktor Kontingenzerkennung durchgeführt werden.

11.2.2.3 Post-hoc-Analyse: Einfluss der Kontingenzerkennung auf die hippocampale Aktivierung

Mit der folgenden post-hoc-Analyse soll überprüft werden, ob sich die hippocampale Aktivierung von Probanden, die die CS-UCS-Kontingenz erkennen, von der Aktivierung unterscheidet, die Probanden aufweisen, die die Kontingenz nicht erkennen. Es werden also die Aktivierungsmuster der ‘Erkenner’ denen der ‘Nichterkenner’ gegenüber gestellt. Die Ergebnisse bezüglich der Darbietungen des CS+ und des CS– werden wiederum getrennt dargestellt.

Vergleich: ‘Nichterkenner’ > ‘Erkenner’

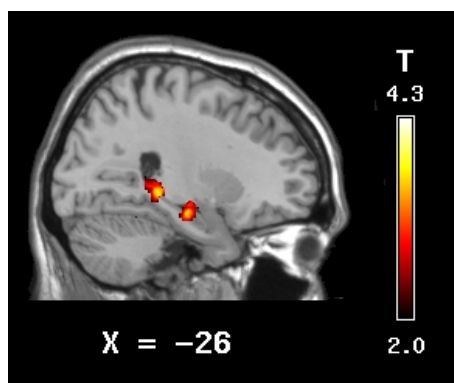


Abbildung 11.7: Darstellung des Ergebnisses der Analyse für den Vergleich Nichterkenner > Erkenner bei Darbietung des CS+ in der Akquisition, $p \leq ,05$ (unkorrigiert).

Post-hoc-Analyse: Darbietung des CS+. Die Datenanalyse erbringt für die ‘Nichterkenner’ auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** eine stärker ausgeprägte Aktivierung im Bereich des linken Hippocampus’ als für die ‘Erkenner’ (max. Aktivierung: $x = -30$, $y = -34$, $z = -2$, $T(1/28) = 4,3$, $p \leq ,04$, $K = 332$, $p \leq ,2$). Dieser Effekt ist in Abbildung 11.7 dargestellt.

In der **Extinktion** findet sich keine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung auf Seiten der ‘Nichterkenner’ im Vergleich mit den ‘Erkennern’.

Post-hoc-Analyse: Darbietung des CS–. Der Vergleich der Aktivierungsmuster von ‘Nichterkennern’ und ‘Erkennern’ auf die Darbietung des CS– zeigt weder für die **Akquisition** noch für die **Extinktion** eine stärker ausgeprägte Aktivierung im Hippocampus’ auf Seiten der ‘Nichterkenner’.

Vergleich: ‘Erkenner’ > ‘Nichterkenner’

Post-hoc-Analyse: Darbietung des CS+. Die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS+ erbringt weder in der **Akquisition** noch in der **Extinktion** eine stärker

ausgeprägte Aktivierung im Bereich des Hippocampus' bei den 'Erkennern' im Vergleich mit der Aktivierung bei den 'Nichterkennern'.

Post-hoc-Analyse: Darbietung des CS–. Die Überprüfung der Daten auf die Darbietung des CS– in der **Akquisition** weist für die 'Erkenner' erneut keine Erhöhung im BOLD-Signal im Bereich des Hippocampus' auf, welche sich bei den 'Nichtererkennern' nicht finden ließe. Auch in der **Extinktion** finden sich keine signifikanten Unterschiede in der hippocampalen Aktivierung zwischen 'Erkennern' und 'Nichterkennern'.

Zusammenfassung. Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse der fMRT-Daten geben einen Hinweis darauf, dass die hippocampale Aktivierung von Probanden, die die CS-UCS-Kontingenzen erkennen, sich von der unterscheidet, die Probanden zeigen, die die CS-UCS-Paarung nach Abschluss der Untersuchung nicht wiedergeben können. Die Annahme, dass sich die Bewusstheit der Kontingenzen in der hippocampalen Aktivierung widerspiegelt, wird damit durch die fMRT-Daten zum Teil bestätigt. So zeigen die 'Nichterkenner' in der Akquisition, nicht aber in der Extinktion, eine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung des Hippocampus' als die 'Erkenner'. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass eventuell vorhandene Effekte bezüglich des Einflusses des Paradigmas auf die Aktivierung in Cerebellum und Hippocampus durch das Nicht-Erkennen der Kontingenzen einiger Probanden verwischt wurden.

11.2.2.4 Re-Analyse: Einfluss des Paradigmas auf die cerebelläre und hippocampale Aktivierung

Aufbauend auf die Erkenntnisse aus der post-hoc-Analyse wird im Folgenden die ursprüngliche Analyse zur Überprüfung eines möglichen Einflusses des Paradigmas auf die cerebelläre und hippocampale Aktivierung erneut durchgeführt, nun jedoch nur für die Subgruppe der 16 'Kontingenzen-Erkenner'.

Vergleich: verzögerte Konditionierung > Spurenkonditionierung (für die 'Kontingenzen-Erkenner')

Re-Analyse: Darbietung des CS+. Im Bereich des *Cerebellums* lassen sich bei den 'Erkennern' der verzögerten Konditionierung bei Darbietung des CS+ in der **Akquisition** höhere BOLD-Signale bilateral in der Region VI beobachten als bei den 'Erkennern' der Spurenkonditionierung (max. Aktivierung: $x = -4$, $y = -72$, $z = -18$, $T(1/14) = 5,9$, $p \leq ,05$, $K = 559$, $p \leq ,2$ bzw. $x = 24$, $y = -80$, $z = -16$, $T(1/14) = 4,8$, $p \leq ,2$, $K = 1323$, $p \leq ,05$). In der **Extinktion** zeigt sich hingegen kein Unterschied in der cerebellären Aktivierung zwischen den 'Erkennern' der verzögerten Konditionierung und den 'Erkennern' der Spurenkonditionierung.

Im Bereich des *Hippocampus*’ erbringt die Analyse der Daten auf die Darbietung des CS+ bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung in der **Akquisition** eine stärker ausgeprägte Aktivierung linkslateral als bei den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung (max. Aktivierung: $x = -20$, $y = -4$, $z = -12$, $T(14) = 6,1$, $p \leq ,02$, $K = 257$, $p \leq ,3$). In der **Extinktion** zeigt sich bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung keine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung als bei den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung.

Re-Analyse: Darbietung des CS–. Die Überprüfung der *cerebellären* Aktivierung in der **Akquisition** erbringt für die ‘Erkenner’ der verzögerten Konditionierung eine linkslaterale Erhöhung des BOLD-Signals gegenüber den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung in Region VI (max. Aktivierung: $x = -26$, $y = -62$, $z = -20$, $T(14) = 3,8$, $p \leq ,6$, $K = 774$, $p \leq ,04$). In der **Extinktion** findet sich keine signifikant stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung im Vergleich mit den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung.

Auf die Darbietung des CS– zeigen die ‘Erkenner’ der verzögerten Konditionierung weder in der **Akquisition** noch in der **Extinktion** eine stärker ausgeprägte *hippocampale* Aktivierung als die ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung.

Vergleich: Spurenkonditionierung > verzögerte Konditionierung (für die ‘Kontingenz-Erkenner’)

Re-Analyse: Darbietung des CS+. Die Überprüfung der *cerebellären* Aktivierung auf die Darbietung des CS+ in der **Akquisition** zeigt für die ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung keine Aktivierung, die eine stärkere Ausprägung zeigt als bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung. In der **Extinktion** findet sich ebenfalls keine Aktivierung in cerebellären Regionen, die bei den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung stärker ausgeprägt ist als bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung.

Die Überprüfung der *hippocampalen* Aktivierungsmuster auf die Darbietung des CS+ erbringt bei den ‘Erkennern’ der Spurenkonditionierung weder in der **Akquisition** noch in der **Extinktion** eine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung als bei den Erkennern’ der verzögerten Konditionierung.

Re-Analyse: Darbietung des CS–. Die *cerebelläre* Aktivierung der ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung ist in der **Akquisition** nicht stärker ausgeprägt als bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung. Auch in der **Extinktion** finden sich keine signifikanten Unterschiede in der cerebellären Aktivierung zwischen den ‘Erkennern’ der Spuren- und den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung.

Die Analyse der *hippocampalen* Aktivierung auf die Darbietung des CS– erbringt für die ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung weder für die **Akquisition** noch für die **Extinktion** Hinweise auf eine stärker ausgeprägte Aktivierung im Vergleich mit den ‘Erkennern’

der verzögerten Konditionierung.

Zusammenfassung. Der Vergleich der beiden Konditionierungsgruppen bezüglich ihrer cerebellären Aktivierung zeigt, dass im Schnitt die ‘Erkenner’ der verzögerten Konditionierung in der Akquisitionsphase mehr Aktivierung im Cerebellum aufweisen als die ‘Erkenner’ der Spurenkonditionierung. Diese Aktivierung findet sich sowohl bei Darbietung des CS+ als auch bei Darbietung des CS–.

Bezüglich der hippocampalen Aktivierung findet sich ebenfalls bei den ‘Erkennern’ der verzögerten Konditionierung eine stärker ausgeprägte Aktivierung; diese zeigt sich jedoch nur bei Darbietung des CS+ in der Akquisitionsphase. Der Ausschluss der ‘Nichterkenner’ aus der Analyse zur Überprüfung eines möglichen Einflusses des Paradigmas auf die hippocampale Aktivierung erbringt somit einen Hinweis auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte Aktivierung zwischen ‘Erkennern’ einer Spuren- und ‘Erkennern’ einer verzögerten Konditionierung, wie angenommen worden war.

Kapitel 12

Studie 2: Diskussion der Ergebnisse

Mit dieser Studie sollte, vergleichbar mit Studie 1, der Einfluss überprüft werden, den die CS-Art auf die cerebelläre Aktivierung ausübt. Zudem sollte untersucht werden, ob sich die Art des Paradigmas auf die cerebelläre und hippocampale Aktivierung auswirkt.

Einfluss des CS. Die Analyse der cerebellären Aktivierung in Abhängigkeit des dargebotenen CS erfolgte in Anlehnung an die Annahme von Rescorla (1967), nach der auf die Darbietungen des CS+ und des CS– einander gegensätzliche Lernprozesse stattfinden. Auf die klassische Lidschlagkonditionierung übertragen bedeutet dies, die Ausführung einer CR auf die Darbietung des CS+ und die konditionierte Hemmung des Lidschlusses auf die Darbietung des CS–. Diese Prozesse sollten sich in einer unterschiedlichen cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli widerspiegeln. Die Daten dieser Studie erbrachten jedoch kein einheitliches Ergebnis.

In der Literatur ist die Funktion der verschiedenen cerebellären Regionen mehrfach untersucht und diskutiert worden (Yeo et al., 1985a; Perrett et al., 1993; Perrett & Mauk, 1995; Chen et al., 1996; Garcia et al., 1999; Attwell et al., 2001, 2002). Wie sich wiederholt abbildete, scheint die Region IV/V für die Initialisierung und Überwachung der zeitlich korrekten Ausführung der CR bei Darbietung des CS+ verantwortlich zu sein. So führte die Zerstörung dieser cerebellären Region in der Studie von Perrett et al. (1993) zu der Unfähigkeit, die CR zeitlich effektiv auszuführen. Mit dieser Rolle ist die stärkere Aktivierung in Region IV/V in der Akquisition bei Darbietung des CS+ im Vergleich mit der bei Darbietung des CS– in dieser Studie erklärbar. Die zweite Funktion, die der Region IV/V zugesprochen wird, ist die des Umlernens bzw. ‘Verlernens’ - eine Fähigkeit, die in der Extinktionsphase notwendig ist, um das Zeigen der CR auf die Darbietung des CS+ zu löschen. Die stärker ausgeprägte Aktivierung auf die Darbietung des CS– in der Extinktion, im Vergleich mit der auf die Darbietung des CS+, ist hiermit jedoch nicht zu erklären. Es muss demnach eine andere Begründung für dieses Ergebnis geben.

Der Großteil der derzeit vorliegenden Erkenntnisse wurde durch Studien an (Nage-)Tieren

gewonnen. Die bislang durchgeführten Humanstudien ermöglichen jedoch angesichts ihrer geringen Anzahl derzeit keine Aussage darüber, inwieweit diese an Tieren erhobenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind. Die Ausbildung der Großhirnrinde beim Menschen hat vermutlich zu einer Veränderung der Organisation innerhalb der einzelnen Gehirnstrukturen sowie der Verbindungen zwischen den Strukturen geführt. Somit ist anzunehmen, dass sich auch der Aufbau und die von den einzelnen cerebellären Regionen übernommenen Aufgaben zwischen Mensch und Tier unterscheiden. Wie Voogd und Glickstein (1998) beschreiben, scheint dies v. a. bezüglich der lateralen Regionen des Cerebellums der Fall zu sein. Für diese Annahme spricht weiterhin, dass die Funktion der Region VI in Tierstudien zumeist im Rahmen der motorischen Ausgestaltung der (konditionierten) Lidschlussreaktion gesehen wird (Yeo et al., 1985a; Attwell et al., 2001, 2002), während sich in der Studie von Ramnani et al. (2000) eine mögliche Beteiligung dieser Region an der Erfassung fehlerhafter Bewegungen abbildete. Die Autoren hatten in ihrer Studie die Antworten des ungepaarten CS+ mit den Antworten auf die Darbietung des CS– verglichen. Sie fanden bei Darbietung des ungepaarten CS+, wenn die Probanden also einen UCS erwarteten, dieser jedoch nicht dargeboten wurde, ein höheres BOLD-Signal bilateral in der Region VI sowie an deren Grenze zur Region CrusI, als wenn der gepaarte CS+ oder der CS– dargeboten wurde. Ramnani et al. (2000) deuten dieses Signal in Region VI als einen Hinweis auf eine Fehlererkennungs-Funktion des Cerebellums.

Es ist demnach naheliegend, dass sich die Funktionen der verschiedenen cerebellären Regionen zwischen Mensch und Tier unterscheiden. Es liegen derzeit aber noch nicht genügend Studien an Menschen vor, um eine bessere Einschätzung der Aufgaben der einzelnen cerebellären Regionen vornehmen zu können. Ist die Region IV/V auch beim Menschen für die zeitlich korrekte Ausführung der CR zuständig - und benötigen wir diese, um erlernte Bewegungsabläufe zu modifizieren? Die von Ramnani et al. (2000) beschriebene Bewegungsüberwachungsaufgabe des Cerebellums ist - auch unabhängig von der klassischen Lidschlagkonditionierung - diskutiert worden (Flament et al., 1996). Wie bereits im Rahmen der Diskussion von Studie 1 besprochen wurde, erfordert die Extinktionsphase das 'Verlernen' der CR auf die Darbietung des CS+. Dies kann dazu geführt haben, dass die Probanden nun das Auftreten des UCS nach Darbietung des CS– erwarteten, was zu der Ausführung einer Lidschlagreaktion, und einer damit einhergehenden Erhöhung der cerebellären Aktivierung, führte. Mit dieser kann die in dieser Studie beobachtete höhere Aktivierung bei Darbietung des CS– in der Extinktionsphase erklärt werden. Weshalb die Aktivierung bei Darbietung des CS– stärker ausgeprägt ist als bei Darbietung des CS+, kann an dieser Stelle jedoch nicht geklärt werden. Es ist zu vermuten, dass das Ausmaß der cerebellären Aktivierung angesichts des Zeigens einer CR auf die Darbietung des CS+ vergleichbar ist mit der cerebellären Aktivierung, die bei dem fälschlichen Zeigen einer Lidschlussreaktion auf die Darbietung des CS– auftritt.

Ist es möglich, dass sich die - bezüglich der lernspezifischen Vorgänge - interessieren-

den neuronalen Prozesse im Cerebellum auch beim Menschen lediglich in den Nuclei abspielen, wie es die Tierstudien mehrerer Autoren nahelegen (Clark et al., 1984; Yeo et al., 1985b, 1985a; Sears & Steinmetz, 1990)? Vergleichbar mit den derzeit vorliegenden fMRT-Studien wurde auch in dieser Arbeit keine Aktivierung in den Kernen des Cerebellums beobachtet. Dies ist auf den hohen Eisengehalt der Nuclei zurückzuführen. Die Überführung der diesbezüglich an Tieren gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen kann daher zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht vorgenommen werden. Dies wird erst dann möglich sein, wenn auch diese Regionen einer nicht-invasiven Untersuchung zugänglich sind.

Insgesamt scheint die in dieser Studie beobachtete cerebelläre Aktivierung und deren Verlauf, vergleichbar mit den Ergebnissen von Studie 1, keinem klaren Muster zu folgen. Uneinigkeit herrscht auch in der Literatur bezüglich der Veränderung der cerebellären Aktivierung über den Untersuchungsverlauf hinweg sowie bezüglich der am Erlernen und ‘Verlernen’ der CR beteiligten Regionen. So bleibt die Aktivierung im cerebellären Cortex nach den Beobachtungen einiger Autoren über den Verlauf der Untersuchung bei Tieren konstant; dies v. a. in Region IV/V als Voraussetzung für das ‘Verlernen’ der CR in der Extinktionsphase (Perrett & Mauk, 1995; Gould & Steinmetz, 1996). Läsionen der Region IV/V in der Studie von Garcia et al. (1999) verhinderten dementsprechend das Löschen der CR. Ob auch Aktivierung in Region VI für das ‘Verlernen’ der CR notwendig ist, wird jedoch unterschiedlich beschrieben. In zwei Studien an Menschen wurde über eine Zunahme des rCBF im rechten (und teilweise linken) cerebellären Cortex in der Extinktionsphase verglichen mit der Akquisitionsphase berichtet (Molchan et al., 1994; Schreurs et al., 1997), während der Vergleich einer gepaarten Bedingung mit einer ungepaarten Bedingung in einer PET-Studie eine Deaktivierung des rechten Cerebellums erbrachte (Blaxton et al., 1996). Eine Verminderung der cerebellären Aktivierung über den Verlauf des Trainings bzw. der längerfristigen Bearbeitung einer motorischen Aufgabe berichten zudem Schreurs et al. (1997) und Flament et al. (1996). Diese Ergebnisse legen die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien nahe, um die Erkenntnisse bezüglich der cerebellären Aktivierung, und ihrer Rolle bei der klassischen Lidschlagkonditionierung, ausbauen und besser einordnen zu können.

Hierbei wird es v. a. darauf ankommen, Daten von gesunden Probanden zu gewinnen. Wie bereits angesprochen wurde, baut der Großteil der heutigen Erkenntnisse auf Tierstudien auf. Hierbei sind zwar einerseits Daten mittels Einzel- und Multizellableitungen erhoben worden, welche die Abbildung der Aktivierung über den Versuchsablauf hinweg ermöglichen. Ein weiterer Teil der Studien wurde jedoch an Tieren durchgeführt, denen bestimmte Strukturen lädiert wurden, um eine Aussage über die Funktion der zerstörten Struktur treffen zu können. Die Zerstörung eines Bereichs führt jedoch unter Umständen auch zu der Zerstörung benachbarter Gehirnareale sowie grundsätzlich zu der Zerstörung der neuronalen Verbindungen dieser Struktur mit anderen Strukturen. Das Ausmaß, das

die Zerstörung dieser Verbindungen mit sich bringt, kann häufig nicht ausreichend eingeschätzt werden, um differenzieren zu können, welcher Anteil - der nach der Lädierung auftretenden Beeinträchtigungen - auf die Zerstörung der Struktur beziehungsweise der betroffenen neuronalen Verbindungen zurückzuführen ist. Auch wenn dieser experimentelle Ansatz die Gewinnung wichtiger Erkenntnisse ermöglicht, werden hierbei gleichzeitig neue Fragen aufgeworfen. Um diese beantworten zu können, sind einerseits Studien notwendig, die an gesunden Menschen weiterführende Daten erheben sowie andererseits Studien, die die - anhand von implantierten Elektroden bei Tieren gewonnenen Ergebnisse - auf ihre Übertragbarkeit auf den Menschen überprüfen. Auch die Untersuchung genetisch veränderter Tiere bietet einen interessanten Ansatz, wie die Studien von Kishimoto et al. (2001) an PLCbeta4 mutierten Mäusen bzw. von Chen et al. (1996) an pcd-Mäusen gezeigt haben.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen nicht die von Rescorla (1967) postulierten Unterschiede in den Lernvorgängen bei Darbietung von CS+ und CS-. Ob diese Hypothese mittels der zur Verfügung stehenden Verfahren mit der klassischen Lidschlagkonditionierung überprüft werden kann, muss offen bleiben; vergleichbar mit den Ergebnissen von Studie 1 lassen auch die Ergebnisse dieser Studie keine abschließende Einschätzung diesbezüglich zu.

Einfluss des Paradigmas. Hinsichtlich der cerebellären Aktivierung ist der Einfluss verschiedener Stimuli (CS+, CS-, UCS) (s. o.) untersucht worden. Ein möglicher Einfluss des Paradigmas ist dabei (soweit der Autorin bekannt) nicht überprüft worden. Die diesbezügliche Hypothese dieser Arbeit lautete, dass die Konditionierungsgruppe keinen Einfluss auf die cerebelläre Aktivierung ausübt. Die Ergebnisse dieser Studie stützen diese Annahme jedoch nur in Teilen. So zeigte sich in der Akquisitionsphase eine stärker ausgeprägte Aktivierung bei den Probanden der verzögerten Konditionierung im Vergleich zu den Probanden der Spurenkonditionierungsgruppe. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Daten von Studie 1; auch hier hatte sich eine tendenziell stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei den Probanden der verzögerten Konditionierung abgezeichnet.

Die essentielle Rolle des Cerebellums bei dem Erlernen der CR sowohl bei der verzögerten Konditionierung als auch bei der Spurenkonditionierung ist wiederholt berichtet worden. Einen Hinweis darauf, dass das Cerebellum bei der verzögerten Konditionierung eine weiter reichende Funktion innehat als bei der Spurenkonditionierung, lieferten die Studien von Kishimoto et al. (2001) an PLCbeta4 mutierten Mäusen. Diese Mäuse wiesen bei der verzögerten Konditionierung, nicht aber bei der Spurenkonditionierung, Beeinträchtigungen bei dem Erlernen der CR auf. Diese schlechtere Konditionierung lediglich bei dem verzögerten Paradigma schien mit einer verminderten LTD im rostralen Cerebellum einherzugehen. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Cerebellum bei der verzögerten

Konditionierung Funktionen übernimmt, die bei der Spurenkonditionierung von anderen Strukturen - z. B. dem Hippocampus - ausgeführt werden. Die in dieser Studie gefundene stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung ist hiermit erklärbar.

Die Beteiligung des Hippocampus' an dem Erlernen der CR scheint ebenfalls von den Anforderungen abzuhängen, die die Situation an den Organismus stellt. So wurde eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung sowohl bei der verzögerten Konditionierung als auch bei der Spurenkonditionierung wiederholt beobachtet. Bei der verzögerten Konditionierung scheint diese Aktivierung jedoch nur Ausdruck einer modulierenden Funktion zu sein, denn das Erlernen der CR wird durch komplette Läsionen des Hippocampus' nicht beeinflusst, wohl aber durch die reversible (biochemisch verursachte) Veränderung der hippocampalen Aktivierung (Moore et al., 1976; Solomon et al., 1983; Takatsuki et al., 2002). Zudem zeigte sich in zwei Studien der Anstieg der hippocampalen Aktivierung in der Akquisition früher als die motorische Ausführung der CR, während die CR in der Extinktion länger zu beobachten war als die Erhöhung der hippocampalen Aktivierung (Berger & Thompson, 1978, 1982). Das Unvermögen, bei der Spurenkonditionierung die CR ohne intakten Hippocampus zu erlernen, weist aber auf dessen essentielle Rolle bei dieser Form der Konditionierung hin. Hierauf aufbauend wurde in dieser Arbeit die Annahme formuliert, dass die hippocampale Aktivierung bei der Spurenkonditionierung stärker ausgeprägt sein sollte als bei der verzögerten Konditionierung.

Mit den Daten der Gesamtstichprobe konnte diese Annahme jedoch nicht bestätigt werden. So fanden sich bei den Probanden dieser Studie keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Paradigma und hippocampaler Aktivierung. In Studie 1 hatte sich ein vergleichbares Bild abgezeichnet. Es war dort vermutet worden, dass sich die hippocampale Aktivierung zwischen Probanden, die die CS-UCS-Kontingenz erkennen, und Probanden, die die Kontingenz nicht erkennen, unterscheidet. In der Untersuchung von Daum et al. (1991), die die verzögerte Konditionierung verwendete, konnten alle gesunden Probanden die Kontingenz wiedergeben. Dagegen erkannte nur die Hälfte der Patienten nach Lobectomie die Kontingenz. Ramnani et al. (2000) hatten in ihrer Studie eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung linkslateral auf die Darbietung eines ungepaarten CS+ als auf die Darbietung des CS- gefunden. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass das Erlernen der CR mit dem Bilden einer Erwartungshaltung bei Darbietung des CS+ einhergeht, die sich in der hippocampalen Aktivierung widerspiegelt.

Die post-hoc-Analyse der Daten dieser Studie bestätigte zum Teil diese Vermutung, nach der ein Zusammenhang zwischen der Bewusstheit der Kontingenz und der hippocampalen Aktivierung besteht. Die 'Kontingenz-Nichterkenner' zeigten bei Darbietung des CS+ in der Akquisition eine signifikant stärker ausgeprägte Aktivierung des Hippocampus' als die 'Kontingenz-Erkenner'. Die anschließende Re-Analyse der Daten der 'Erkenner' hinsichtlich der Überprüfung der ursprünglichen Hypothese erbrachte eine signifikant stärker

ausgeprägte hippocampale Aktivierung bei den ‘Erkennen’ der verzögerten Konditionierung im Vergleich mit den ‘Erkennen’ der Spurenkonditionierung. Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass sich die zum Erlernen der CR notwendigen neuronalen Prozesse im Bereich des Hippocampus’ in Abhängigkeit des verwendeten Paradigmas unterscheiden. Weshalb sich diese hippocampale Aktivierung bei den ‘Nichterkennen’ und bei den ‘Erkennen’ der verzögerten Konditionierung stärker abbildet als bei den ‘Erkennen’ der Gesamtstichprobe bzw. bei den ‘Erkennen’ der Spurenkonditionierung muss an dieser Stelle jedoch offen bleiben. Die mit dem Bilden einer Erwartungshaltung erklärte Erhöhung der hippocampalen Aktivierung in der Studie von Ramnani et al. (2000) lässt sich mit dieser Studie nicht bestätigen.

Den Daten zufolge besteht zudem der oben beschriebene Zusammenhang zwischen der Kontingenzerkennung und der hippocampalen Aktivierung. Damit stehen die Daten in Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Daum et al. (1991), nach denen Patienten nach Lobectomy Beeinträchtigungen bei dem Erlernen der Kontingenz aufweisen. An dieser Stelle können aber nur Vermutungen angestellt werden, ob die Erhöhung der hippocampalen Aktivierung Voraussetzung für das Erkennen der CS-UCS-Kontingenz ist oder aber (auch) dessen Folge. Auch kann derzeit nicht geklärt werden, welchen Beitrag der Hippocampus zudem an der Differenzierung von CS+ und CS– leistet.

Neben der Assoziationsbildung wurde eine Beteiligung des Hippocampus’ an der zeitlichen Ausgestaltung der CR vermutet (vgl. Kapitel 9). Wie bereits beschrieben wurde, ähnelt das Muster der hippocampalen Aktivierung nach einigen Versuchsdurchgängen dem der ‘nictitating-membrane’-Aktivierung (vgl. Kapitel 2.2.2). Thompson et al. (1984) fanden zudem, dass sich die Latenz der hippocampalen Aktivierung in Abhängigkeit des Auftretens des UCS ändert. Bei der Verwendung sehr kurzer ISI-Längen scheint die Verarbeitung der Stimuli und das Erlernen der CR jedoch auch ohne hippocampale Aktivierung möglich zu sein. Dieses Ergebnis hat zu der Annahme geführt, dass die ISI-Länge einen größeren Einfluss darauf haben könnte, welche Strukturen für die Verarbeitung der Stimuli benötigt werden als die Art des Konditionierungsparadigmas. So beobachteten Solomon et al. (1986) eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung bei einer 500 ms Spurenkonditionierung nicht aber bei einer 2000 ms Spurenkonditionierung. Hippocampectomierte Kaninchen zeigten hingegen bei dem 500 ms Konditionierungsparadigma verkürzte, und somit ineffektive, CRs (Solomon et al., 1986). In einer Studie von Moyer et al. (1990) erlernten hippocampectomierte Kaninchen eine 300 ms Spurenkonditionierung, zeigten aber ebenfalls Beeinträchtigungen bei dem Erlernen der 500 ms Spurenkonditionierung. McAllister (1953) hatte ein ISI von 500 ms als optimal für das Erlernen der CR bei gesunden erwachsenen Probanden beschrieben. Ältere Probanden hingegen schnitten bei einer ISI-Länge von 400 - 500 ms schlechter ab als jüngere Probanden. Sie profitierten jedoch von einer Verlängerung des ISI auf 650 - 900 ms (Flaten & Powell, 1998; Solomon et al., 1991). Zudem zeigten ältere Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 71,5 Jahren bei Darbietung einer 900 ms Spurenkonditionierung

eine bessere Konditionierung als bei Darbietung einer 400 ms verzögerten Konditionierung (Finkbiner & Woodruff-Pak, 1991). Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Art des Paradigmas (ob sich also CS+ und UCS überlappen oder ob ein 'leeres Intervall' zwischen ihnen besteht) nicht allein ausschlaggebend dafür sein kann, ob die bewusste Verarbeitung der Stimuli im Hippocampus Voraussetzung für das Erlernen der CR ist oder nicht. Der Zeitraum, der zwischen der Darbietung des CS und der des UCS liegt, hat ebenfalls einen entscheidenden Einfluss darauf, welche Gehirnstrukturen für die Verarbeitung der Stimuli benötigt werden. Die deutlicheren Beeinträchtigungen von Patienten mit einer Alzheimer-Demenz beim Erlernen der CR nach Verlängerung des ISI bei einem verzögerten Konditionierungsparadigma im Vergleich zum Erlernen der CR bei einem Spurenkonditionierungsparadigma sind diesbezüglich ebenfalls als Hinweis gewertet worden (Solomon et al., 1989; Woodruff-Pak et al., 1990). Diese Ergebnisse legen die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien nahe, um die Fragestellung weiter abklären zu können, welche Rolle die hippocampale Aktivierung bei dem Erlernen der CR (und eventuell bei dem Unterdrücken des Lidschlusses bei Darbietung des CS-) bei der klassischen Lidschlagkonditionierung spielt.

Bei der Verwendung bildgebender Verfahren muss beachtet werden, dass die Auswertungsverfahren bisher nicht ausreichend entwickelt sind, um endgültige Schlussfolgerungen ziehen zu können. So schrieben Blaxton et al. (1996), dass in ihrer fMRT-Studie die Ergebnisse von den verwendeten Methoden abhängig waren. Die Autoren beobachteten z. B. nur bei einem Auswertungsverfahren lernspezifische Veränderungen im linken Hippocampus. Wurde eine andere Auswertungsmethode herangezogen, zeigte sich eine rechtsseitige hippocampale Aktivierung. Unterschiedliche Methoden der Datenauswertung haben auch in PET-Studien zu uneinheitlichen Ergebnissen bezüglich der hippocampalen Aktivierung geführt. So konnten Molchan et al. (1994) bei der Untersuchung der einfachen Lidschlagkonditionierung keine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung nachweisen. In einer Nachfolgeuntersuchung der gleichen Forschergruppe zeigten sich dann bei Verwendung eines vorwiegend gleichen Paradigmas aber einer unterschiedlichen Auswertungsmethodik Änderungen im rCBF¹ des Hippocampus' (Schreurs et al., 1997). Nur wenn verschiedene Methoden vergleichbare Ergebnisse erbringen, kann von einem gesicherten Ergebnis ausgegangen werden - dies scheint derzeit nicht der Fall zu sein.

Abschließend lässt sich sagen, dass mit dieser Studie die Ergebnisse von Studie 1 weitestgehend bestätigt werden konnten; dies spricht für eine gute Kombinationsmöglichkeit der beiden verwendeten Verfahren. Die bessere örtliche Auflösung der fMRT führte jedoch leider nicht dazu, dass über die in Studie 1 gewonnenen Ergebnisse hinausgehende Erkenntnisse bezüglich der Lokalisation der cerebellären und hippocampalen Aktivierung gewonnen werden konnten.

¹rCBF = regional cerebral blood flow

Kapitel 13

Diskussion der Ergebnisse der beiden Studien

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Latenz und der Ausprägung der cerebellären und hippocampalen Aktivierungsmuster bei der differentiellen Lidschlagkonditionierung. Der Schwerpunkt lag auf der Überprüfung des Einflusses, den die Art des dargebotenen CS und die Form des verwendeten Konditionierungsparadigmas auf die Aktivierungsmuster von Cerebellum und Hippocampus ausüben. Während bereits einige fMRT-Studien zur klassischen Lidschlagkonditionierung vorliegen, ist die MEG bisher nicht zur Untersuchung der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden neuronalen Prozesse eingesetzt worden.

Wie die Überprüfung der EOG-Daten erbrachte, kann bei den Probanden dieser Arbeit von einer erfolgreichen differentiellen Konditionierung ausgegangen werden. Die Zugehörigkeit zu einer der beiden Konditionierungsgruppen scheint sich jedoch auf die Anzahl der CRs auszuwirken; so differenzierten die Probanden der Spurenkonditionierung eher zwischen den beiden Stimuli als die Probanden der verzögerten Konditionierung; sie wiesen zudem in der Akquisitionsphase deutlich mehr CRs auf als in der Extinktionsphase. Dennoch kann auch bei den Probanden, die das verzögerte Paradigma dargeboten bekamen, von einer erfolgreichen Konditionierung ausgegangen werden. Die, nach Angaben von Lavond, McCormick und Thompson (1984), höheren Anforderungen der Spurenkonditionierung, die sich darin äußerten, dass die Probanden vier- bis fünfmal mehr Durchgänge bräuchten, um die CR zu erlernen, als bei der verzögerten Konditionierung, haben demnach nicht dazu geführt, dass die Probanden der Spurenkonditionierung die CR nicht erlernten. Die Anzahl an CS-Darbietungen von jeweils 75 in Studie 1 bzw. 50 in Studie 2 war demnach ausreichend, um den Probanden beider Konditionierungsgruppen das Erlernen der CR zu ermöglichen.

Einfluss des CS. Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der Überprüfung des Einflusses, den die Art des dargebotenen CS auf die cerebelläre Aktivierung ausübt.

Es zeigte sich in den MEG-Daten, dass die Latenz der cerebellären Aktivierung nicht zwischen den beiden CS unterscheidet. Die für die Ausführung eines Lidschlusses bei Darbietung des CS+ notwendige cerebelläre Aktivierung scheint sich bezüglich ihres zeitlichen Auftretens nicht von der zu unterscheiden, die zu dem Unterdrücken einer Lidschlussbewegung bei Darbietung des CS- führt.

Die Möglichkeit, die Hypothese Rescorlas, nach der Organismen auch auf die wiederholte Darbietung des CS- etwas lernen, nämlich dass der UCS nicht folgt, mit der klassischen Lidschlagkonditionierung einer Überprüfung zu unterziehen, muss demnach bezüglich der Latenz der cerebellären Aktivierung in Frage gestellt werden - ähnlich sieht es bezüglich der Ausprägung der cerebellären Aktivierung aus. So zeigte sich in den MEG-Daten kein signifikanter Unterschied in der maximalen Amplitude der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli. Der Vergleich der Akquisitions- mit der Extinktionsphase erbrachte jedoch eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung während des Löschungsvorgangs, die nahelegt, dass sich die cerebelläre Aktivierung bei Zeigen einer CR von der unterscheidet, die sich zeigt, wenn der Proband lernt, das Zeigen eines Lidschlusses zu unterdrücken. Bestärkung findet die Hypothese einer unterschiedlichen cerebellären Aktivierung zudem durch die stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei Darbietung des CS- im Vergleich mit der Darbietung eines ungepaarten CS in einer 'truly-random'-Bedingung (Kirsch und Achenbach, unveröffentlichte Daten). Es finden sich in den MEG-Daten also durchaus Hinweise darauf, dass Unterschiede in der cerebellären Aktivierung bestehen, die Rescorlas Hypothese entsprechen. Für eine Bestätigung der Annahme Rescorlas reichen diese aber nicht aus.

Die zuletzt angeführten Ergebnisse geben weiterhin einen Hinweis darauf, dass die bei der klassischen Lidschlagkonditionierung im cerebellären Cortex ablaufenden Prozesse mit der MEG einer Analyse unterzogen werden können. Es liegt auf der Hand, dass diese Daten nicht direkt mit den Daten vergleichbar sind, die mittels Einzel- oder Multizella-bleitungen bei Tieren erhoben wurden. Die Anwendung der klassischen Lidschlagkonditionierung bei Tieren ermöglicht die (invasive) Abbildung der neuronalen Vorgänge, die bei den einzelnen Stimulusdarbietungen ablaufen, sowie die Analyse der Prozesse über den Verlauf der Untersuchung hinweg. Die MEG dagegen ist auf die Mittelung der erhaltenen Daten angewiesen, um dem relativ schlechten Signal-Rausch-Verhältnis gerecht zu werden. Den Ergebnissen zufolge scheint sie dennoch ein wichtiges Verfahren zu sein, die beim Menschen während der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden neuronalen Vorgänge besser kennen zu lernen.

Die Untersuchung der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli mittels fMRT erbrachte für die beiden untersuchten Regionen (IV/V und VI, Nomenklatur nach Schmahmann et al., 2000) erneut keine einheitlichen Ergebnisse. In den Daten

zeigte sich in der Akquisitionsphase eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung bei Darbietung des CS+ im Vergleich mit der Darbietung des CS-. In der Extinktionsphase zeigte sich der entgegengesetzte Effekt; die cerebelläre Aktivierung war bei Darbietung des CS- stärker ausgeprägt. Dieses uneinheitliche Ergebnis bezüglich der cerebellären Aktivierung ist in Einklang mit den Angaben in der Literatur. V.a. die Veränderung der cerebellären Aktivierung über den Untersuchungsverlauf hinweg ist unterschiedlich beschrieben worden. In Tierstudien blieb die cerebelläre Aktivierung auch in der Extinktionsphase bestehen; sie schien sogar Voraussetzung für das Verlernen der CR zu sein (Perrett & Mauk, 1995; Gould & Steinmetz, 1996). In Humanstudien wurde sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der cerebellären Aktivierung beschrieben (Molchan et al., 1994; Blaxton et al., 1996; Schreurs et al., 1997). Die Interpretation der Ergebnisse wird durch die vielfältigen Aufgaben erschwert, die dem Cerebellum zugesprochen werden. So scheint das Cerebellum sowohl an der motorischen Ausgestaltung und Kontrolle von Bewegungen (Flament et al., 1996; Schreurs et al., 1997), deren zeitlichem Auftreten (Perrett et al., 1993; Perrett & Mauk, 1995; Garcia et al., 1999) sowie mnestischen Prozessen, die in den Bereich des prozeduralen Gedächtnisses fallen (Clark et al., 1984; Woodruff-Pak et al., 1985; Thompson, 1986; Welsh & Harvey, 1989; Steinmetz et al., 1992), beteiligt zu sein.

Sowohl die Daten von Studie 1 als auch die Daten von Studie 2 stützen demzufolge nur in Ansätzen die Hypothese Rescorlas, nach der sich die Lernvorgänge auf die Darbietung der beiden Stimuli bei der differentiellen Konditionierung unterscheiden (Rescorla, 1967). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass ein Teil der Probanden - und hier v.a. die 'Nichterkenner' - die beiden Stimuli nicht differenzierten. So gaben einige Probanden in der abschließenden Befragung zur Kontingenzerkennung an, ihnen sei kein Unterschied zwischen CS+ und CS- aufgefallen. Hierzu können einerseits Sehbeeinträchtigungen geführt haben, da die Probanden während der Untersuchung ihre Brille ablegen mussten. Die relativ große Abbildung der Stimuli auf dem Bildschirm bzw. der Leinwand lässt diese Möglichkeit jedoch als eher unwahrscheinlich erscheinen. Persönlichkeitsmerkmale der Probanden können andererseits dieses Ergebnis vergleichbarer neuraler Vorgänge bei Darbietung von CS+ und CS- bedingt haben. Es ist möglich, dass ein Teil der Probanden die Stimuli als nicht kontrollierbar oder nicht einschätzbar erlebte. Der Bedeutungsgehalt, der den dargebotenen Stimuli von den Probanden zugeschrieben wird, übt einen entscheidenden Einfluss auf das Verhalten der Probanden in der Untersuchungssituation aus. Wir alle müssen, um die Anzahl auf uns einströmender Reize kontrollieren zu können, wichtige von unwichtigen Informationen unterscheiden. Nur dann ist es uns möglich, lediglich die wichtigen Informationen herauszufiltern und schließlich zu verarbeiten. Diese Fähigkeit, relevante von irrelevanten Reizen zu unterscheiden, ist eine wichtige Komponente, um mit unserer Umgebung effektiv interagieren zu können. Es mag sein, dass einige Probanden den Stimuli, da sie ihnen keinen Informationsgehalt bei der Vorhersage des UCS zusprachen, nicht ausreichend Aufmerksamkeit zukommen

ließen, um sie differenzieren zu können. Zu diesen Probanden, die die CR nicht erlernten, gehören Probanden der verzögerten Konditionierung, was in Widerspruch zu den Angaben von Clark und Squire (1998, 1999) steht, nach denen Probanden der verzögerten Konditionierung auch dann die CR erlernen, wenn sie, durch die Bearbeitung einer weiteren Aufgabe abgelenkt, die Kontingenz nicht wiedergeben können. Der Vergleich der Instruktionen dieser Arbeit mit den Instruktionen anderer Studien, z. B. von Clark und Squire (1998, 1999), wäre notwendig, um eine Aussage treffen zu können, ob durch die anfängliche Information der Probanden über den Studieninhalt den Stimuli in anderen Studien mehr Bedeutung gesprochen wurde als in dieser Studie. Dies könnte die Erwartung der Probanden und ihr Verhalten in der Untersuchungssituation beeinflusst haben. Es ist jedoch auch denkbar - und dies entspräche einer Falsifikation der von Rescorla formulierten Hypothese - dass die Aussagekraft des CS-, dass kein UCS zu erwarten ist, für den Organismus von so geringer Bedeutung ist, dass das Auftreten des CS- unbewusst durch das sensorische Gedächtnis herausgefiltert wird, so dass keine bewusste Verarbeitung im Kurzzeitgedächtnis möglich wird. Der Proband würde demnach auf die Darbietung des CS-, im Gegensatz zu der Darbietung des CS+, nichts lernen.

Letztlich muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die verwendeten Verfahren, wie bereits oben bezüglich der MEG angesprochen, nicht ausreichend sensitiv sind, um die der klassischen Lidschlagkonditionierung zugrundeliegenden neuronalen Prozesse abzubilden. Wie bereits in Kapitel 9 ausgeführt wurde, hat sich in elektrophysiologischen Untersuchungen gezeigt, dass die Purkinje-Zellen auf die Darbietung der Stimuli bei der klassischen Lidschlagkonditionierung in unterschiedlicher Weise reagieren (Bertier & Moore, 1986; Gould & Steinmetz, 1996). Diese verschiedenartigen, gleichzeitig auftretenden neuronalen Vorgänge können aber weder mit der MEG noch mit der fMRT detailliert abgebildet werden. Beide Verfahren verwenden gemittelte Werte, um eine Aussage über die zugrundeliegenden Prozesse treffen zu können. Die einzelnen neuronalen Vorgänge, die sich über das in dieser Arbeit verwendete ISI von 750 ms entwickeln, sowie die Veränderungen, die über alle Durchgänge des Untersuchungsverlaufs auftreten, sind demnach nicht abbildbar. Damit haben die mittels MEG und fMRT erfassten Daten nicht die gleiche Zeitauflösung und somit keine vergleichbare Aussagekraft wie die, die mittels invasiver Ableitverfahren an Tieren erhoben werden. Beide Verfahren haben aber angesichts ihrer guten Einsetzbarkeit in der Humanforschung und ihrer insgesamt guten Aussagekraft einen wichtigen Stellenwert inne und werden als wichtige Instrumente betrachtet, die an Tieren gewonnenen Erkenntnisse auf ihre Übertragbarkeit auf den Menschen einer Überprüfung zu unterziehen.

Die Frage, ob die von Rescorla formulierte Annahme unterschiedlicher Lernprozesse bei Darbietung des CS+ und des CS- mit der klassischen Lidschlagkonditionierung einer Überprüfung unterzogen werden kann, kann an dieser Stelle angesichts der nicht eindeutigen Ergebnisse nicht sicher beantwortet werden. Es bleibt abzuwarten, inwiefern

zukünftige Studien aussagekräftige und replizierbare Erkenntnisse bezüglich der cerebellären Aktivierungsmuster bei der differentiellen Lidschlagkonditionierung bereitstellen können.

Einfluss des Paradigmas. Die Überprüfung der Latenz der cerebellären und hippocampalen Aktivierung in Studie 1 erbrachte keinen Hinweis auf einen Einfluss des Paradigmas. Die einzelnen Funktionen dieser beiden Strukturen, die auch von der Art des Konditionierungsparadigmas abzuhängen scheinen, wirken sich demnach nicht auf das zeitliche Auftreten des maximalen Aktivierungspeaks in der jeweiligen Struktur aus. Es zeigte sich jedoch ein deutlich früheres Auftreten der cerebellären Aktivierung im Vergleich mit der hippocampalen Aktivierung. Dieses Ergebnis ist mit den neuronalen Verbindungen, die vom Cerebellum zum Hippocampus laufen, vereinbar. Die Zerstörung der cerebellären Nuclei führte dementsprechend zu einer Änderung der hippocampalen Aktivierung (Clark et al., 1984; Thompson et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990).

Wie verschiedene Studien zeigen konnten, hat das verwendete Paradigma einen Einfluss auf die Ausprägung der während der Untersuchungsphase ablaufenden neuronalen Prozesse. Das Cerebellum scheint demzufolge bei der verzögerten Konditionierung eine vergleichsweise größere Bedeutung zu haben als der Hippocampus (Kishimoto et al., 2001, 2001). Der Hippocampus wiederum scheint bei der Spurenkonditionierung Funktionen zu übernehmen, die von keiner anderen Struktur übernommen werden können (Solomon et al., 1986; Moyer et al., 1990; Kim et al., 1995). Die Daten dieser Arbeit stehen in Einklang mit diesen Erkenntnissen; so zeigte sich in beiden Studien in der verzögerten Konditionierung eine stärker ausgeprägte cerebelläre Aktivierung und in der Spurenkonditionierung eine stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung.

Wie oben bereits angesprochen wurde, werden dem Cerebellum verschiedene Funktionen zugesprochen - neben der Ausführung und Kontrolle von Bewegungen gehören hierzu die Überprüfung der zeitlichen Ausgestaltung dieser Bewegungen sowie mnestiche Funktionen. Auch der Hippocampus scheint mehrere Funktionen zu übernehmen - die sich zum Teil mit denen des Cerebellums überschneiden, so z. B. die zeitgebende und die mnestiche Funktion. Mit der Übernahme dieser verschiedenen Funktionen ist die sich auch bei der verzögerten Konditionierung abbildende Erhöhung der hippocampalen Aktivierung erklärbar. Die biochemisch hervorgerufene reversible Veränderung dieser hippocampalen Aktivierung beeinflusst den Lernvorgang dementsprechend negativ (Moore et al., 1976; Solomon et al., 1983; Takatsuki et al., 2002). Ebenso verändern Läsionen der cerebellären Nuclei, wie oben angesprochen wurde, die hippocampale Aktivierung (Clark et al., 1984; Sears & Steinmetz, 1990). Es muss also von einer engen wechselseitigen Verbindung dieser beiden Strukturen ausgegangen werden, die einerseits das Erlernen der CR in der klassischen Lidschlagkonditionierung ermöglicht sowie andererseits zumindest den kompletten Ausfall des Hippocampus' bei der verzögerten Konditionierung kompensieren lässt.

Das entscheidende Moment bei der Verarbeitung der bei der klassischen Lidschlagkonditionierung dargebotenen Stimuli und der daran beteiligten Gehirnstrukturen ist in der Art des Paradigmas gesehen worden: treten CS und UCS kurzzeitig gemeinsam auf (wie bei der verzögerten Konditionierung) oder besteht ein 'leeres Intervall' zwischen ihnen (wie bei der Spurenkonditionierung). Die verzögerte Konditionierung wird aufgrund der unbewusst ablaufenden Lernprozesse dem prozeduralen Gedächtnis zugeordnet, während die Spurenkonditionierung angesichts der Notwendigkeit hippocampaler Aktivierung dem deklarativen Gedächtnis zugerechnet wird. Untermauert wurde diese Zuordnung durch die Ergebnisse der Studien von Clark und Squire (1998, 1999). Die Autoren hatten berichtet, dass die CR in der verzögerten Konditionierung auch ohne die bewusste Verarbeitung der Stimuli erlernt werden könne, während das Erkennen der Kontingenz bei der Spurenkonditionierung Voraussetzung für das Erlernen der CR sei. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen diesen Angaben: einige Probanden der verzögerten Konditionierung erlernten die CR nicht. Vergleichbar hatten Carrillo, Gabrieli und Disterhoft (1996) berichtet, dass Probanden einer verzögerten Konditionierung, denen eine Distraktionsaufgabe dargeboten wurde, die CR nicht erlernten. In einer Studie, die die Furchtkonditionierung untersuchte, fand sich ein Hinweis darauf, dass das Ausmaß an Aufmerksamkeit, das die zusätzliche Aufgabe von dem Probanden einfordert, bestimmt, ob die CS-UCS-Kontingenz erlernt werden kann: je anspruchsvoller die Aufgabe, die während des Konditionierungsvorgangs bearbeitet werden soll, desto schwieriger ist es für den Probanden, sowohl die CR zu erlernen als auch die zusätzliche Aufgabe zu bearbeiten (McKell Carter, Hofstoetter, Tsuchiya & Koch, 2003).

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit ein relativ hoher Anteil an Probanden nach Abschluss der Untersuchung keine Angaben zu der CS-UCS-Kontingenz machen. Dies zeigte sich besonders in Studie 2, in der 46,7 % der Probanden die Kontingenz nicht erkannte. In Studie 1 waren sich 26,7 % der Probanden der Paarung des CS+ mit dem UCS nicht bewusst. In beiden Studien gehörten sowohl Probanden der verzögerten Konditionierung als auch Probanden der Spurenkonditionierung zu dieser Gruppe der 'Kontingenz-Nichterkenner'. Dieses Ergebnis widerspricht ebenfalls den Angaben von Clark und Squire (1998, 1999).

In der Analyse der EOG-Daten zeigte sich zudem, dass einige Probanden der Spurenkonditionierung die Kontingenz nicht angeben konnten, dass sie aber Prozentsätze an CRs zeigten, die denen entsprechen, die die Kontingenz angeben konnten und demzufolge als 'Kontingenz-Erkenner' eingestuft wurden. Einige Probanden der Spurenkonditionierung erlernten also während der Untersuchung die CR und damit die CS-UCS-Paarung, konnten aber die Kontingenz bei der anschließenden Befragung nicht angeben. Dieses uneinheitliche Ergebnis kann einerseits damit erklärt werden, dass in dieser Arbeit die Befragung lediglich anhand von zwei mündlich gestellten Fragen durchgeführt wurde, da zwischen den einzelnen Messungen keine Zeit für längere Befragungen war. Diese Fragen waren zudem offen gestellt. Clark und Squire (1998, 1999) hatten in ihren Studien

einen 18-Item-Fragebogen verwendet, der detailliert anhand von geschlossenen Fragen den wahrgenommenen Zusammenhang zwischen den CSs und dem UCS erhob. Die Beantwortung geschlossener Fragen, welche einen möglichen Zusammenhang zwischen den Stimuli aufzeigen, sind als in der Beantwortung leichter einzuordnen als offene Fragen. Eventuelle Missverständnisse bei der Fragestellung in dieser Arbeit können zudem zu falschen Angaben geführt haben, welche zu den bei einigen Probanden offenbar widersprüchlichen Ergebnissen zwischen den EOG-Daten und der Kontingenzerkennung führten.

Andererseits beobachteten Knuttinen, Power, Preston und Disterhoft (2001) ein mit dieser Arbeit vergleichbares Ergebnis. Die Autoren hatten die Parameter ihrer Studie eng an die der Studie von Clark und Squire (1998) angelehnt. Ihr Ziel war es zu untersuchen, ob die zum Teil schlechte Konditionierbarkeit in der Studie von Clark und Squire auf das höhere Alter der Probanden zurückzuführen sei. Die Ergebnisse zeigten zum einen, dass die älteren Probanden teilweise schlechter abschnitten als die jüngeren Probanden, und zum anderen, dass die Bewusstheit der Kontingenz Voraussetzung für das erfolgreiche Erlernen der CR war, unabhängig von der Art des Paradigmas. Dieses Ergebnis widerspricht also, ähnlich wie die Daten dieser Arbeit, den Befunden von Clark und Squire. Obwohl Knuttinen et al. (2001) ein mit der Studie von Clark und Squire (1998) identisches Paradigma verwendeten, kamen sie zu einem unterschiedlichen Ergebnis bezüglich des Einflusses der bewussten Verarbeitung der CS-UCS-Kontingenz auf das Erlernen der CR bei der verzögerten Konditionierung. Ein Faktor, der von den Autoren hierfür verantwortlich gemacht wird, ist die unterschiedliche Definition einer CR bei der Datenauswertung der beiden Forschergruppen. So schlossen Clark und Squire (1998) Lidschlussbewegungen, die 500 ms vor Darbietung des UCS begannen, aus. Knuttinen et al. (2001) hingegen charakterisierten diese Lidschlussbewegungen, vergleichbar mit dieser Arbeit, nicht als Alpha-Reaktionen, sondern als CRs.

Eine Einigung, wann ein Lidschluss als CR einzuordnen ist, erscheint demnach dringend notwendig, um die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander vergleichen zu können. Darüberhinaus gibt es weitere methodische Einzelheiten, die sich auf die Ergebnisse der Studien ausgewirkt haben können: Hierzu gehören die Anzahl der dargebotenen CSs, die ISI-Länge und die Stärke des UCS. Bezüglich der Stimulusanzahl liegt die Studie von Carrillo et al. (1996) mit 60 Darbietungen deutlich unter den 120 Darbietungen in den Studien von Clark und Squire (1998, 1999). Carrillo et al. (1996) diskutieren die Möglichkeit, dass dies nicht genügte, um den Probanden das Erlernen der CR zu ermöglichen. Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Anzahl an CS-Darbietungen (75 Darbietungen in Studie 1 und 50 Darbietungen in Studie 2) war jedoch, wie bereits angesprochen wurde, ausreichend, um den Probanden das Erlernen der CR zu ermöglichen. Die in dieser Arbeit erhaltenen Prozentsätze an CRs sind vergleichbar mit den in der Literatur berichteten Prozentsätzen, so dass die Anzahl dargebotener CSs nicht der Grund für das Nicht-Erlernen der CR einiger Probanden der verzögerten Konditionierung sein kann.

Ein weiterer methodischer Punkt, welcher sich auf die Lern-Ergebnisse auswirken kann, ist die ISI-Länge. Als optimal für das Erlernen der Lidschlagkonditionierung ist ein ISI von 500 ms beschrieben worden (McAllister, 1953), sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen des Intervalls scheinen das Erlernen der CR zu erschweren (Solomon et al., 1986; Moyer et al., 1990). Das ISI der Studien von Clark und Squire (1998, 1999) lag bei 1350 ms. Es sollte daher schwerer zu erlernen sein als das in dieser Studie verwendete ISI von 750 ms. Auch bezüglich der ISI-Länge kann also in dieser Arbeit nicht von einem negativen Effekt auf die Lernleistung der Probanden ausgegangen werden.

Als letzte mögliche Begründung für das Nicht-Erlernen der CR einiger Probanden dieser Arbeit soll die Stärke des UCS angesprochen werden. Der Sitz der Brille bzw. das Treffen der Luft auf das Auge wurde bei allen Probanden anhand eines Testversuchs zu Beginn der Untersuchung überprüft. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich der Sitz der Brille bei einigen Probanden in Folge von Bewegungen im Anschluss an diesen Testversuch veränderte. Die höhere Anzahl an 'Nichterkennen' in Studie 2 verglichen mit Studie 1 wird zudem auf größere Unsicherheiten einiger Probanden im MR-Scanner verbunden mit dem verhältnismäßig hohen Geräuschpegel in diesem Gerät zurückgeführt. Auch dieser Faktor einer höheren Ablenkung im MR-Scanner sollte aber, in Anlehnung an die Erkenntnisse von Clark und Squire (1998, 1999), nicht dazu führen, dass Probanden der verzögerten Konditionierung Schwierigkeiten bei dem Erlernen der CR zeigen. Insgesamt betrachtet gibt die vorliegende Arbeit bezüglich der methodischen Einzelheiten keine Hinweise darauf, dass die CR im Vergleich zu anderen Studien schwerer zu erlernen gewesen wäre.

In dieser Arbeit sind also im Gegensatz zu den Studien von Clark und Squire (1998, 1999), aber in Einklang mit den Studien von Carrillo et al. (1996) und Knuttinen et al. (2001) die Kontingenzerkennung und das Erlernen der CR eng miteinander verknüpft - und dies unabhängig von der Konditionierungsgruppe. Es ist davon auszugehen, dass das Erlernen bzw. das Nicht-Erlernen der CR auf unterschiedliche neuronale Prozesse und eine verschiedenartige Aktivierung v. a. im Hippocampus zurückzuführen ist. So haben verschiedene Autoren beschrieben, dass die bei der klassischen Lidschlagkonditionierung beobachtete hippocampale Aktivierung nur bei Zeigen einer CR auftrat (Hoehler & Thompson, 1980; Gould & Steinmetz, 1994; Miller & Steinmetz, 1997). Vergleichbar zeigten Tiere, die eine ungepaarte Bedingung dargeboten bekam, keine Hinweise auf eine Erhöhung der hippocampalen Aktivierung (Solomon et al., 1986). Die Wichtigkeit einer geregelten hippocampalen Aktivierung für das Erlernen der CR - auch bei der verzögerten Konditionierung - unterstrichen Studien, die die hippocampalen Signale ihrer Probanden biochemisch veränderten (Moore et al., 1976; Solomon et al., 1983; Takatsuki et al., 2002). Aufgrund dieser Annahme einer unterschiedlichen hippocampalen Aktivierung bei 'Erkennen' und 'Nichterkennen' (in dieser Arbeit gleichzusetzen mit Probanden, die die CR nicht erlernten) wurde in den beiden Studien der vorliegenden Arbeit ein Vergleich der Daten dieser beiden Probandengruppen vorgenommen, um einen möglichen Zusammenhang

zwischen der Kontingenzerkennung und dem Ausmaß der hippocampalen Aktivierung zu überprüfen. Trotz der bei einigen Probanden widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Kontingenzerkennung und des Prozentsatzes an CRs wurde in den folgenden Analysen die Einteilung nach ‘Erkennern’ und ‘Nichterkennern’ beibehalten. Wäre für diesen Zweck die Anzahl an CRs herangezogen worden, wäre die Gruppenzugehörigkeit aufgrund der fehlenden EOG-Daten v. a. in Studie 2 sehr klein geworden. Zudem ist das Kriterium der Kontingenzerkennung als konservativer einzuschätzen als das des Prozentsatzes an CRs.

Wie sich zeigte, unterscheiden sich in beiden Studien die ‘Erkenner’ und die ‘Nichterkenner’ bezüglich ihrer hippocampalen Aktivierung. Das darauffolgende Ausschließen der ‘Nichterkenner’ von der Datenanalyse erbrachte in beiden Studien einen Trend dahingehend, dass sich die Verarbeitung der dargebotenen Stimuli auf hippocampaler Ebene bei Darbietung einer Spurenkonditionierung von der bei Darbietung einer verzögerten Konditionierung unterscheidet. Die Tatsache, dass sich dieses Ergebnis nur im Trend abbildet, ist damit erklärbar, dass der Hippocampus, wie bereits angesprochen wurde, neben dem Encodieren von Informationen auch an der zeitlich korrekten Ausführung von (Lidschluss-)Bewegungen beteiligt zu sein scheint. Das Muster der hippocampalen Aktivierung bei Darbietung von CS und UCS sowie die Veränderung dieses Aktivierungsmusters bei Veränderungen der ISI-Länge legen dies nahe (Berger et al., 1976; Berger & Thompson, 1978; Hoehler & Thompson, 1980; Solomon et al., 1989; Woodruff-Pak et al., 1990). Die Beobachtung hippocampaler Aktivierung auch bei Darbietung eines verzögerten Konditionierungsparadigmas ist zudem mit dieser zeitgebenden Rolle vereinbar. Sie erklärt zudem, warum die hippocampale Aktivierung keinen deutlicheren Unterschied zwischen der verzögerten Konditionierung und der Spurenkonditionierung erkennen lässt, wie anfangs vermutet worden war.

Wie bereits in Kapitel 12 diskutiert wurde, hat sich in mehreren Studien neben der Art des Konditionierungsparadigmas auch ein Einfluss der ISI-Länge dahingehend abgezeichnet, welche Gehirnstrukturen für die Verarbeitung der Stimuli notwendig zu sein scheinen. So führte einerseits die Verlängerung des ISI in einigen Studien zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Konditionierbarkeit (McAllister, 1953; Solomon et al., 1986). Andererseits schien das Erlernen der CR, einer Studie von Moyer et al. (1990) zufolge, bei der Spurenkonditionierung mit nur kurzem ISI auch ohne die Beteiligung des Hippocampus’ erlernbar zu sein. Vergleichbar hatte sich in einigen Studien gezeigt, dass ältere Probanden sowie Patienten mit einer Alzheimer-Demenz auf Änderungen des ISI sensibler reagierten als auf die Umstellung von verzögerter Konditionierung auf Spurenkonditionierung (Finkbiner & Woodruff-Pak, 1991; Solomon et al., 1991; Flaten & Powell, 1998). Wie bereits besprochen wurde, ist ein negativer Einfluss der in dieser Arbeit verwendeten ISI-Länge auf das Erlernen der CR auszuschließen. Diese Befunde weisen aber erneut darauf hin, wie schwierig sich die Einschätzung der Rolle des Hippocampus’ bei dem Erlernen der CR in der klassischen Lidschlagkonditionierung darstellt. Studien, in denen sowohl das

Paradigma als auch das ISI experimentell kontrolliert werden, sind notwendig, um die diesbezügliche Diskussion weiterbringen zu können.

In Kapitel 9 wurde auf die Fragestellung eingegangen, inwieweit die Terminologie der bewussten bzw. deklarativen Gedächtnisbildung auf Tiere übertragbar ist. Eine wichtige Frage, nachdem ein Großteil der heute vorliegenden Erkenntnisse durch Studien an Tieren gewonnen wurde. Nach der Definition von Cohen und Eichenbaum (1993) ist ein wichtiges Charakteristikum des deklarativen Gedächtnisses die Fähigkeit, gespeicherte Informationen getrennt voneinander abrufen und auf neue Situationen übertragen zu können. Im Gegensatz dazu ist der prozedurale Gedächtnisinhalt beim Abruf an Situationen gebunden, die mit der ursprünglichen (Lern-)Situation vergleichbar sind. Wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte, besitzen (Nage-)Tiere die Fähigkeit, bereits Gelerntes in neuen Situationen flexibel anzuwenden. Dies wird als Hinweis auf das Vorhandensein deklarativen Wissens bei Tieren interpretiert (Eichenbaum, 1997). Demnach ist das Modell des deklarativen Gedächtnisses auf Tiere übertragbar, was wiederum die Übertragung der Ergebnisse aus der Tierforschung auf den Menschen rechtfertigt.

Die Einteilung der klassischen Konditionierung zum prozeduralen Gedächtnis ist demnach sowohl für Tiere als auch für den Menschen nur für die verzögerte Konditionierung aufrechtzuerhalten. Bezüglich der Spurenkonditionierung hat sich wiederholt gezeigt, dass die bewusste Verarbeitung der dargebotenen Stimuli und das Herstellen einer Verbindung zwischen diesen nur unter Beteiligung des Hippocampus' möglich ist. Da diese bewusste Verarbeitung und der bewusst mögliche Abruf von Informationen dem deklarativen Gedächtnis zugeordnet werden, muss die Spurenkonditionierung dieser Gedächtnisform zugeteilt werden. Solange die Funktionen von Cerebellum und Hippocampus - und eventuell weiterer Strukturen - nicht sicher geklärt werden können, muss diese Einteilung als vorläufig angesehen werden. Die Erkenntnisse der letzten Jahre geben einen Hinweis darauf, dass weder die bisherige Unterteilung, dass die klassische Konditionierung per se dem prozeduralen Gedächtnis zuzuordnen ist, noch die Einteilung der verzögerten Konditionierung zu dem prozeduralen (non-deklarativen) Gedächtnis und der Spurenkonditionierung zu dem deklarativem Gedächtnis den Gegebenheiten gerecht zu werden scheinen. Die bei der klassischen Lidschlagkonditionierung ablaufenden Prozesse scheinen komplexerer Natur zu sein, als es diese Unterscheidung zulässt. Es erscheint unvermeidbar, die bisherige Einordnung der unterschiedlichen mnestischen Prozesse bzw. deren Grad an bewusster Verarbeitung auf den Prüfstand zu stellen. Die neueren Entwicklungen zur nicht-invasiven Untersuchung kognitiver Prozesse ermöglichen es, neue Erkenntnisse zu gewinnen. Diese müssen mit den bisherigen Erkenntnissen abgeglichen werden. Wo dies nicht möglich erscheint, sind wir gezwungen, die bisherigen Anschauungen kritisch zu überprüfen. Im Bereich der Gedächtnisforschung scheint sich eine derartige Diskussion - aufbauend auf weiterführende Untersuchungen - anzubahnen.

Kapitel 14

Zusammenfassung und Ausblick

Die Untersuchung der neuronalen Aktivierung im Bereich von Cerebellum und Hippocampus legt nahe, dass sich eine eindeutige Trennung der Funktionen dieser beiden Gehirnstrukturen bei der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes nicht aufrechterhalten lässt. Beide Strukturen scheinen nach den derzeitigen Forschungserkenntnissen sowohl an mnestischen Prozessen bezüglich der CS-UCS-Kontingenz, als auch an solchen der zeitlich korrekten Ausführung der CR beteiligt zu sein. Dies erklärt, warum beide Strukturen sowohl bei der verzögerten Konditionierung als auch bei der Spurenkonditionierung eine erhöhte Aktivierung aufweisen.

Der Versuch, die von Rescorla (1967) formulierte Annahme unterschiedlicher Lernvorgänge bei Verwendung einer differentiellen Bedingung mit der klassischen Lidschlagkonditionierung einer Überprüfung zu unterziehen, erbrachte kein einheitliches Ergebnis. Die Latenz der cerebellären Aktivierung unterschied nicht zwischen der Darbietung des CS+ und der Darbietung des CS-. Zudem ergab der Vergleich der cerebellären Aktivierung auf die Darbietung der beiden Stimuli weder in Studie 1 noch in Studie 2 einen signifikanten Unterschied. Die in Studie 1 beobachtete stärker ausgeprägte Aktivierung in der Extinktionsphase im Vergleich mit der Akquisitionsphase sowie die Ergebnisse einer unveröffentlichten Studie von Kirsch und Achenbach können aber als Hinweise dahingehend interpretiert werden, dass das Unterdrücken eines Lidschlusses mit einer stärker ausgeprägten cerebellären Aktivierung einhergeht als die Ausführung einer CR.

Die Überprüfung des Einflusses des Paradigmas auf die cerebelläre und hippocampale Aktivierung erbrachte einen Trend zu einer stärker ausgeprägten cerebellären Aktivierung bei den Probanden der verzögerten Konditionierungsgruppe sowie eine tendenziell stärker ausgeprägte hippocampale Aktivierung bei den Probanden der Spurenkonditionierung. Wie sich weiterhin zeigte, bestand in den beiden Studien dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Prozentsatz an CRs und dem Erkennen der CS-UCS-Kontingenz. Die Zugehörigkeit zu einer der beiden Konditionierungsgruppen wirkte sich hingegen nicht

auf die Kontingenzerkennung aus. In beiden Studien unterschied jedoch das Ausmaß der hippocampalen Aktivierung zwischen Probanden, die die Kontingenz erkannten, und Probanden, die sich der Kontingenz nicht bewusst waren.

Endgültige Erkenntnisse bezüglich der untersuchten Fragestellungen können erst dann gezogen werden, wenn weitere Studien die erhaltenen Ergebnisse sichern konnten, dies bezieht sich sowohl auf die zeitliche Verarbeitung der Informationen als auch auf das Ausmaß und die Lokalisation der cerebellären und hippocampalen Aktivierung.

Wichtig für die weitere Untersuchung der klassischen Lidschlagkonditionierung scheint die Festlegung zu sein, wann ein Lidschluss als CR definiert wird; die Auswirkungen unterschiedlicher Definitionen auf die Ergebnisse verschiedener Studien wurden diskutiert. Zudem erscheint es wichtig, neben dem Konditionierungsparadigma auch die Länge des ISI experimentell zu variieren, um die (verschiedenen) Funktionen von Cerebellum und Hippocampus bei der differentiellen Lidschlagkonditionierung besser einschätzen zu können.

Bezüglich der beiden Erhebungsverfahren, die in dieser Arbeit eingesetzt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass sich in den kommenden Jahren die Auswertungsmethoden verbessern werden, so dass der Einsatz weiter optimiert werden kann. In Bezug auf die MEG werden voraussichtlich v. a. Erfahrungen mit multi-source-Modellen sowie die Ableitung der Aktivierung subcorticaler Strukturen einen wichtigen Beitrag zu dem besseren Verständnis der neurophysiologischen Prozesse im menschlichen Gehirn liefern, welche es zudem ermöglichen, die an Tieren anhand von implantierten Elektroden erhaltenen Erkenntnisse auf ihre Übertragbarkeit auf den Menschen zu prüfen. Bei der fMRT werden Verfahren zur Vereinheitlichung der Datenauswertung benötigt, die sowohl die Ergebnisabweichung innerhalb einer Forschergruppe als auch zwischen verschiedenen Instituten ermöglicht. Sowohl die Ergebnisse zur konditionierten Hemmung im Cerebellum bei Verwendung eines differentiellen Konditionierungsparadigmas als auch die Befunde bezüglich der Rolle des Hippocampus' bei sogenannten nicht-deklarativen Gedächtnisprozessen verdienen, nach Ansicht der Autorin, der weitergehenden Erforschung.

Literaturverzeichnis

- Albus, J. S. (1971). A Theory of Cerebellar Function. *Mathematical Bioscience*, 10, 25–61.
- Amaral, D. G. & Witter, M. P. (1989). The Three-Dimensional Organization of the Hippocampal Formation: A Review of Anatomical Data. *Neuroscience*, 31(3), 571–591.
- Amidzic, O., Riehle, H. J., Fehr, T., Wienbruch, C. & Elbert, T. (2001). Pattern of Focal Gamma-Bursts in Chess Players. *Nature*, 412, 603.
- Anderson, J. R. (2001). *Kognitive Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Attwell, P. J. E., Cooke, S. F. & Yeo, C. H. (2002). Cerebellar Function in Consolidation of a Motor Memory. *Neuron*, 34, 1011–1020.
- Attwell, P. J. E., Rahman, S. & Yeo, C. H. (2001). Acquisition of Eyeblick Conditioning is Critically Dependent on Normal Function in Cerebellar Cortical Lobule HVI. *The Journal of Neuroscience*, 21(15), 5715–5722.
- Baddeley, A. (1995). Memory. In C. C. French & A. M. Colman (Hrsg.), *Cognitive Psychology* (Kap. 1, S. 1–21). London: Longman.
- Bandettini, P. A. & Wong, E. C. (1998). Echo-Planar Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Activation. In F. Schmitt, M. K. Stehling, & R. Turner (Hrsg.), *Echo-Planar Imaging* (Kap. 15, S. 493–530). New York: Springer Verlag.
- Bao, S., Chen, L., Kim, J. J. & Thompson, R. F. (2002). Cerebellar Cortical Inhibition and Classical Eyeblick Conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99, 1592–1597.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C. & Damasio, A. R. (1995). Double Dissociation of Conditioning and Declarative Knowledge Relative to the Amygdala and Hippocampus in Humans. *Science*, 269, 1115–1118.

- Berger, T. W. (1984a). Long-Term Potentiation of Hippocampal Synaptic Transmission Affects Rate of Behavioral Learning. *Science*, 224, 627–630.
- Berger, T. W. (1984b). Neural Representation of Associative Learning in the Hippocampus. In L. R. Squire & N. Butters (Hrsg.), *Neuropsychology of memory* (Kap. 40, S. 443–461). New York: The Guilford Press.
- Berger, T. W., Alger, B. & Thompson, R. F. (1976). Neuronal Substrate of Classical Conditioning in the Hippocampus. *Science*, 192, 483–485.
- Berger, T. W. & Thompson, R. F. (1978). Neuronal Plasticity in the Limbic System During Classical Conditioning of the Rabbit Nictitating Membrane Response. I. The Hippocampus. *Brain Research*, 145, 323–346.
- Berger, T. W. & Thompson, R. F. (1982). Hippocampal Cellular Plasticity During Extinction of Classically Conditioned Nictitating Membrane Behavior. *Behavior and Brain Research*, 4, 63–76.
- Berthier, N. E. & Moore, J. W. (1986). Cerebellar Purkinje Cell Activity Related to the Classically Conditioned Nictitating Membrane Response. *Experimental Brain Research*, 63, 341–350.
- Berthier, N. E. & Moore, J. W. (1990). Activity of Deep Cerebellar Nuclear Cells During Classical Conditioning of Nictitating Membrane Extension in Rabbits. *Experimental Brain Research*, 83, 44–54.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1999). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer Verlag.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2001a). Allgemeine Physiologie der Grosshirnrinde. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Kap. 15, S. 389–410). Berlin: Springer Verlag.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2001b). Lernen und Gedächtnis. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Kap. 17, S. 435–454). Berlin: Springer Verlag.
- Blaxton, T. A., Zeffiro, T. A., Gabrieli, J. D. E., Bookheimer, S. Y., Carrillo, M. C., Theodore, W. H. & Disterhoft, J. F. (1996). Functional Mapping of Human Learning: A Positron Emission Tomography Activation Study of Eyeblink Conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 16(12), 4032–4040.
- Bliss, T. V. P. & Lomo, T. (1973). Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path. *Journal of Physiology (London)*, 232, 331–356.

- Bolk, L. (1906). *Das Cerebellum der Säugetiere*. Jena: G. Fischer.
- Bracha, V., Zhao, L., Wunderlich, D. A., Morriissy, S. J. & Bloedel, J. R. (1997). Patients With Cerebellar Lesions Cannot Acquire But Are Able to Retain Conditioned Eyeblick Reflexes. *Brain*, 120, 1401–1413.
- Braitenberg, V. & Schüz, A. (2001). Allgemeine Neuroanatomie. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Kap. 1, S. 1–22). Berlin: Springer Verlag.
- Calabrese, P. (1997). Klinisch-neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik. Grundlagen und Verfahren. In H. Markowitsch (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 11, S. 1051–1113). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Carrillo, M. C., Gabrieli, J. D. E. & Disterhoft, J. F. (1996). Distraction Disrupts Discrimination and Reversal of Eyeblick Conditioning in Humans. *Neuroscience Abstracts*, 22, 1866.
- Chen, L., Bao, S., Lockard, J. M., Kim, J. J. & Thompson, R. F. (1996). Impaired Classical Eyeblick Conditioning in Cerebellar-Lesioned and Purkinje Cell Degeneration (pcd) Mutant Mice. *The Journal of Neuroscience*, 16(8), 2829–2838.
- Clark, G. A., McCormick, D. A., Lavond, D. G. & Thompson, R. F. (1984). Effects of Lesions of Cerebellar Nuclei on Conditioned Behavioral and Hippocampal Neuronal Responses. *Brain Research*, 291, 125–136.
- Clark, R. E. & Squire, L. R. (1998). Classical Conditioning and Brain Systems: The Role of Awareness. *Science*, 280, 77–81.
- Clark, R. E. & Squire, L. R. (1999). Human Eyeblick Classical Conditioning: Effects of Manipulating Awareness of the Stimulus Contingencies. *Psychological Science*, 10(1), 14–18.
- Cohen, L. G., Butefisch, C., Sawaki, L., Kaelin-Lang, A. & Conforto, A. (2002). *Modulation of Use-Dependent Plasticity in Health and Disease*. Fourth Workshop on Cortical Plasticity: From the Laboratory to the Clinic. 15. März –17. März 2002, Schwetzingen Schloss.
- Cohen, N. J. & Eichenbaum, H. (1993). *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Coleman, S. R. & Webster, S. (1988). The Problem of Volition and the Conditioned Reflex. II. Voluntary-Responding Subjects. *Behaviorism*, 16, 17–49.

- Crepel, F., Hemart, N., Jaillard, D. & Daniel, H. (1996). Cellular Mechanisms of Long-Term Depression in the Cerebellum. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 347–353.
- Daniel, H., Levenes, C. & Crepel, F. (1998). Cellular Mechanisms of Cerebellar LTD. *Trends in Neuroscience*, 21, 401–407.
- Daum, I., Channon, S., Polkey, C. E. & Gray, J. A. (1991). Classical Conditioning After Temporal Lobe Lesions in Man: Impairment in Conditional Discrimination. *Behavioral Neuroscience*, 105(3), 396–408.
- Daum, I. & Schugens, M. M. (2002). Biologische Grundlagen des Gedächtnisses. In T. Elbert & N. Birbaumer (Hrsg.), *Biologische Grundlagen. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 9, S. 409–444). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Daum, I., Schugens, M. M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J. & Birbaumer, N. (1993). Classical Conditioning After Cerebellar Lesions in Humans. *Behavioral Neuroscience*, 107(5), 748–756.
- Dimitrova, A., Weber, J., Maschke, M., Elles, H. . G., Kolb, F. P., Forsting, M., Diener, H. . C. & Timmann, D. (2002). Eyeblick-Related Areas in Human Cerebellum as Shown by fMRI. *Human Brain Mapping*, 17, 100–115.
- Disterhoft, J. F., Coulter, D. A. & Alkon, D. L. (1986). Conditioning-Specific Membrane Changes of Rabbit Hippocampal Neurons Measured in Vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 83, 2733–2737.
- Drüen, K. (2000). *Prächirurgische Diagnostik mittels MEG im Rahmen der Strahlentherapieplanung und vor chirurgischen Eingriffen*. Universität Heidelberg (Dissertation).
- Dudel, J. (2001). Innerneurale Homöostase und Kommunikation, Erregung. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Kap. 2, S. 23–51). Berlin: Springer Verlag.
- Dunwiddie, T. & Lynch, G. (1978). Long-Term Potentiation and Depression of Synaptic Responses in the Rat Hippocampus: Localization and Frequency Dependency. *Journal of Physiology*, 276, 353–367.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis*. Leipzig: Barth.
- Eichenbaum, H. (1997). Declarative Memory: Insights from Cognitive Neurobiology. *Annual Review of Psychology*, 48, 547–572.
- Eichenbaum, H., Otto, T. & Cohen, N. J. (1992). The Hippocampus – What Does It Do? *Behavioral and Neural Biology*, 57, 2–36.

- Ferrante, L. S. & Woodruff-Pak, D. S. (1995). Longitudinal Investigation of Eyeblink Classical Conditioning in Elderly Human Subjects. *Journal of Gerontology*, 50B, P42–P50.
- Finkbiner, R. G. & Woodruff-Pak, D. S. (1991). Classical Eyeblink Conditioning in Adulthood: Effects of Age and Interstimulus Interval on Acquisition in the Trace Paradigm. *Psychology and Aging*, 6, 109–117.
- Flament, D., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Ugurbil, K. & Ebner, T. J. (1996). Functional Magnetic Resonance Imaging of Cerebellar Activation During the Learning of a Visuomotor Dissociation Task. *Human Brain Mapping*, 4, 210–226.
- Flaten, M. A. & Powell, D. A. (1998). Conditioned-Reflex Facilitation in Young and Older Adults. *Experimental Aging Research*, 24, 387–410.
- Fröhlich, W. D. (1994). *Wörterbuch zur Psychologie*. München: Deutscher Taschenbuchverlag.
- Gabrieli, J. D. E., McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gluck, M. A., Cermak, L. S. & Disterhoft, J. F. (1995). Intact Delay–Eyeblink Classical Conditioning in Amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 109(5), 819–827.
- Garcia, K. S., Steele, P. M. & Mauk, M. D. (1999). Cerebellar Cortex Lesions Prevent Acquisition of Conditioned Eyelid Response. *The Journal of Neuroscience*, 19(24), 10940–10947.
- Gormezano, I., Schneiderman, N., Deaux, E. & Fuentes, I. (1962). Nictitating Membrane: Classical Conditioning and Extinction in the Albino Rabbit. *Science*, 138, 33–34.
- Gould, T. J. & Steinmetz, J. E. (1994). Multiple-Unit Activity From Rabbit Cerebellar Cortex and Interpositus Nucleus During Discrimination/Reversal Eyelid Conditioning. *Brain Research*, 652, 98–106.
- Gould, T. J. & Steinmetz, J. E. (1996). Changes in Rabbit Cerebellar Cortical and Interpositus Nucleus Activity During Acquisition, Extinction, and Backward Classical Eyelid Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65, 17–34.
- Green, J. T., Tran, T., Steinmetz, J. E. & Goodlet, C. R. (2002). Neonatal Ethanol Produces Deep Nuclear Cell Loss and Correlated Disruption of Eyeblink Conditioning in Adult Rats. *Brain Research*, 956(2), 302–311.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J. & Knuutila, J. (1993). Magnetoencephalography – Theory, Instrumentation, and Applications to Noninvasive Studies. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413–497.

- Hansel, C., Linden, D. J. & D'Angelo, E. (2001). Beyond Parallel Fiber LTD: The Diversity of Synaptic and Non-Synaptic Plasticity in the Cerebellum. *Nature Neuroscience*, 4(5), 467–475.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Herholz, K. & Heindel, W. (1996). Bildgebende Verfahren. In H. Markowitsch (Hrsg.), *Grundlagen der Neuropsychologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 10, S. 635–723). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hesslow, G. (1994a). Correspondence Between Climbing Fibre Input and Motor Output in Eyeblick-Related Areas in Cat Cerebellar Cortex. *Journal of Physiology (London)*, 476(2), 229–244.
- Hesslow, G. (1994b). Inhibition of Classically Conditioned Eyeblick Responses by Stimulation of the Cerebellar Cortex in the Decerebrate Cat. *Journal of Physiology (London)*, 476(2), 245–256.
- Hoehler, F. K. & Thompson, R. F. (1980). Effect of the Interstimulus (CS–UCS) Interval on Hippocampal Unit Activity During Classical Conditioning of the Nictitating Membrane Response of the Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94(2), 201–215.
- Howard, R. W. (1995). *Learning and Memory. Major Ideas, Principles, Issues, and Applications*. Westport: Praeger.
- Illert, M. & Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2001). Motorische Systeme. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Kap. 5, S. 111–150). Berlin: Springer Verlag.
- Ishibashi, H., Simos, P. G., Castillo, E. M., Maggio, W. W., Wheless, J. W., Kim, H. L., Venkataraman, V., Sanders, D. K., Breier, J. I., Zhang, W., Davis, R. N. & Papanicolaou, A. C. (2002). Detection and Significance of Focal, Interictal, Slow-Wave Activity Visualized by Magnetoencephalography for Localization of a Primary Epileptogenic Region. *Journal of Neurosurgery*, 96, 724–730.
- Ito, M. (1984). *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press.
- Ito, M., Sakurai, M. & Tongroach, P. (1982). Climbing Fiber Induced Depression of Both Mossy Fiber Responsiveness and Glutamate Sensitivity of Cerebellar Purkinje Cells. *Journal of Physiology (London)*, 324, 113–134.
- Ivry, R. B. & Keele, R. (1989). Timing Functions of the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 136–152.

-
- Ivry, R. B., Keele, S. W. & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the Lateral and Medial Cerebellum in Movement Timing and Movement Execution. *Experimental Brain Research*, 73, 167–180.
- Jackson, A. & Thacker, N. A. (2002). Analysis of Functional Images. In D. Caramella & C. Bartolozzi (Hrsg.), *3D Image Processing. Techniques and Clinical Applications* (Kap. 24, S. 259–278). Berlin: Springer Verlag.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jörntell, H. & Ekerot, C. F. (2002). Reciprocal Bidirectional Plasticity of Parallel Fiber Receptive Fields in Cerebellar Purkinje Cells and Their Afferent Interneurons. *Neuron*, 34, 797–806.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (1996). *Neurowissenschaften*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. Hightstown: McGraw–Hill.
- Kano, M. (1996). Long–Lasting Potentiation of GABAergic Inhibitory Synaptic Transmission in Cerebellar Purkinje Cells: Its Properties and Possible Mechanisms. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 354–361.
- Kaufmann, C., Elbel, G. K., Gössl, C., Pütz, B. & Auer, D. P. (2001). Frequency Dependence and Gender Effects in Visual Cortical Regions Involved in Temporal Frequency Dependent Pattern Processing. *Human Brain Mapping*, 14, 28–38.
- Keele, S. W. & Ivry, R. (1991). Does the Cerebellum Provide a Common Computation for Diverse Tasks? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 179–211.
- Kim, J. J., Clark, R. E. & Thompson, R. F. (1995). Hippocampectomy Impairs the Memory of Recently, but Not Remotely, Acquired Trace Eyeblink Conditioned Responses. *Behavioral Neuroscience*, 109(2), 195–203.
- Kishimoto, Y., Hirono, M., Sugiyama, T., Kawahara, S., Nakao, K. & Kishio, M. (2001). Impaired Delay But Normal Trace Eyeblink Conditioning in PLCbeta4 Mutant Mice. *NeuroReport*, 12, 2919–2922.
- Kishimoto, Y., Kawahara, S., Mori, H., Mishina, M. & Kirino, Y. (2001). Long–Trace Interval Eyeblink Conditioning Is Impaired in Mutant Mice Lacking the NMDA Receptor Subunit Epsilon1. *European Journal of Neuroscience*, 13, 1221–1227.

- Klimesch, W. (1996). Netzwerktheorien der Informationsspeicherung. In H. Markowitsch (Hrsg.), *Grundlagen der Neuropsychologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 11, S. 725–770). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Knuttninen, M. . G., Power, J. M., Preston, A. R. & Disterhoft, J. F. (2001). Awareness in Classical Differential Eyeblink Conditioning in Young and Aging Humans. *Behavioral Neuroscience*, 115(4), 747–757.
- Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kopelman, M. D., Stevens, T. G., Foli, S. & Grasby, P. (1998). PET Activation of the Medial Temporal Lobe in Learning. *Brain*, 121, 875–887.
- Krupa, D. J., Thompson, J. K. & Thompson, R. F. (1993). Localization of a Memory Trace in the Mammalian Brain. *Science*, 260, 989–991.
- Larsell, O. (1953). The Anterior Lobe of the Mammalian and the Human Cerebellum. *The Anatomical Record*, 115, 341.
- Lavond, D. G., McCormick, D. A. & Thompson, R. F. (1984). A Nonrecoverable Learning Deficit. *Physiological Psychology*, 12(2), 103–110.
- Lefrancois, G. R. (1986). *Psychologie des Lernens*. Berlin: Springer Verlag.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Linden, D. J. (1996). Cerebellar Long-Term Depression as Investigated in a Cell Culture Preparation. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 339–346.
- Logan, C. G. & Grafton, S. T. (1995). Functional Anatomy of Human Eyeblink Conditioning Determined with Regional Cerebral Glucose Metabolism and Positron-Emission Tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92, 7500–7504.
- Marr, D. (1969). A Theory of Cerebellar Cortex. *Journal of Physiology*, 202, 437–470.
- Martinez, J. L., Barea-Rodriguez, E. J. & Derrick, B. E. (1998). Long-Term Potentiation, Long-Term Depression, and Learning. In J. L. Martinez & R. Kesner (Hrsg.), *Neurobiology of Learning and Memory* (Kap. 6, S. 211–246). San Diego: Academic Press.
- McAllister, W. R. (1953). The Effect on Eyeblink Conditioning of Shifting the CS-US Interval. *Journal of Experimental Psychology*, 45, 423–428.

- McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gabrieli, J. D. E., Brawn, C. M. & Disterhoft, J. F. (1997). Impaired Trace Eyeblink Conditioning in Bilateral, Medial-Temporal Lobe Amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 111(5), 873–882.
- McKell Carter, R., Hofstoetter, C., Tsuchiya, N. & Koch, C. (2003). Working Memory And Fear Conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100(3), 1399–1404.
- Menzel, R. (2001). Neuronale Plastizität, Lernen und Gedächtnis. In J. Dudel, R. Menzel, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition* (Kap. 23, S. 487–526). Berlin: Springer Verlag.
- Miller, D. P. & Steinmetz, J. E. (1997). Hippocampal Activity During Classical Discrimination – Reversal Eyeblink Conditioning in Rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 111(1), 70–79.
- Molchan, S. E., Sunderland, T., McIntosh, A. R. & Herscovitch, P. (1994). A Functional Anatomical Study of Associative Learning in Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 91, 8122–8126.
- Moore, J. W., Goodell, N. A. & Solomon, P. R. (1976). Central Cholinergic Blockade By Scopolamine and Habituation, Classical Conditioning, and Latent Inhibition of the Rabbit's Nictitating Membrane Response. *Physiological Psychology*, 4(3), 395–399.
- Moyer, J. R., Deyo, R. A. & Disterhoft, J. F. (1990). Hippocampectomy Disrupts Trace Eye-Blink Conditioning in Rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 104(2), 243–252.
- Moyer, J. R., Thompson, L. T. & Disterhoft, J. F. (1996). Trace Eyeblink Conditioning Increases CA1 Excitability in a Transient and Learning-Specific Manner. *The Journal of Neuroscience*, 16(17), 5536–5546.
- Parkin, A. J. (1996). *Gedächtnis. Ein einführendes Lehrbuch*. Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.
- Pataraiia, E., Baumgartner, C., Lindinger, G. & Deecke, L. (2002). Magnetoencephalography in Presurgical Epilepsy Evaluation. *Neurosurgical Review*, 25, 141–159.
- Pawlow, I. P. (1936). Der bedingte Reflex. In G. Baader & U. Schnapper (Hrsg.), *Die bedingten Reflexe*. (1972). (S. 203–220). München: Kindler Verlag.
- Perrett, S. P. & Mauk, M. (1995). Extinction of Conditioned Eyelid Responses Requires Anterior Lobe of Cerebellar Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 15(3), 2074–2080.

- Perrett, S. P., Ruiz, B. P. & Mauk, M. D. (1993). Cerebellar Cortex Lesions Disrupt Learning-dependent Timing of Conditioned Eyelid Responses. *The Journal of Neuroscience*, 13(4), 1708–1718.
- Ramnani, N., Toni, I., Josephs, O., Ashburner, J. & Passingham, R. E. (2000). Learning- and Expectation-Related Changes in the Human Brain During Motor Learning. *Journal of Neurophysiology*, 84, 3026–3035.
- Ramnani, N. & Yeo, C. H. (1996). Reversible Inactivations of the Cerebellum Prevent the Extinction of Conditioned Nictitating Membrane Responses in Rabbits. *Journal of Physiology*, 495, 159–168.
- Rescorla, R. A. (1967). Pavlovian Conditioning and its Proper Control Procedures. *Psychological Review*, 74, 71–80.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian Conditioning. It's Not What You Think It Is. *American Psychologist*, 43(3), 151–160.
- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L. & Breedlove, S. M. (1999). *Biological Psychology. An Introduction to Behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience*. Sunderland: Sinaur Associates.
- Scherg, M. (1997). *Biomagnetismus. Skriptum zur Weiterbildung Medizinische Physik*. Akademie für Weiterbildung an den Universitäten Heidelberg und Mannheim e. V.
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., Toga, A. W., Petrides, M. & Evans, A. C. (2000). *MRI Atlas of the Human Cerebellum*. San Diego: Academic Press.
- Schreurs, B. G., McIntosh, A. R., Bahro, M., Herscovitch, P., Sunderland, T. & Molchan, S. E. (1997). Lateralization and Behavioral Correlation of Changes in Regional Cerebral Blood Flow with Classical Conditioning of the Human Eyeblink Response. *Journal of Neurophysiology*, 77, 2153–2163.
- Sears, L. J. & Steinmetz, J. E. (1990). Acquisition of Classically Conditioned-Related Activity in the Hippocampus Is Affected by Lesions of the Cerebellar Interpositus Nucleus. *Behavioral Neuroscience*, 104(5), 681–692.
- Shepherd, G. M. (1993). *Neurobiologie*. Berlin: Springer Verlag.
- Skrandies, W. (1996). Psychophysische und elektrophysiologische Untersuchungsmethoden. In H. Markowitsch (Hrsg.), *Grundlagen der Neuropsychologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 7, S. 423–486). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Snider, R. S. (1950). Recent Contributions to the Anatomy and Physiology of the Cerebellum. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 64, 196–219.

-
- Solomon, P. R., Blanchard, S., Levine, E., Velaquez, E. & Groccia–Ellison, M. E. (1991). Attenuation of Age–Related Conditioning Deficits in Humans by Extension of the Interstimulus Interval. *Psychology and Aging*, 6, 36–42.
- Solomon, P. R., Pomerleau, D., Bennett, L., James, J. & Morse, D. L. (1989). Acquisition of the Classically Conditioned Eyeblick Response in Humans Over the Life Span. *Psychology and Aging*, 4, 34–41.
- Solomon, P. R., Solomon, S. D., Vander Schaaf, E. & Perry, H. E. (1983). Altered Activity in the Hippocampus Is More Detrimental to Classical Conditioning Than Removing the Structure. *Science*, 220, 329–331.
- Solomon, P. R., Vander Schaaf, E. R., Thompson, R. F. & Weisz, D. J. (1986). Hippocampus and Trace Conditioning of the Rabbit’s Classically Conditioned Nictitating Membrane Response. *Behavioral Neuroscience*, 100(5), 729–744.
- Spada, H. (1992). Lernen. In H. Spada (Hrsg.), *Allgemeine Psychologie* (Kap. 6, S. 323–402). Bern: Verlag Hans Huber.
- Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J. & Ivry, R. B. (2003). Disrupted Timing of Discontinuous But Not Continuous Movements by Cerebellar Lesions. *Science*, 300, 1437–1439.
- Springer, S. P. & Deutsch, G. (1998). *Linkes – Rechtes Gehirn*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Squire, L. R. (1982). The Neurophysiology of Human Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 241–273.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the Hippocampus: A Synthesis From Findings With Rats, Monkeys, and Humans. *Psychological Review*, 99(2), 195–231.
- Squire, L. R. & Kandel, E. R. (1999). *Gedächtnis. Die Natur des Erinnerns*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Squire, L. R., Knowlton, B. & Musen, G. (1997). The Structure and Organisation of Memory. In D. Shanks (Hrsg.), *Human Memory. A Reader* (Kap. 7, S. 152–197). London: Arnold.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O. & Raichle, M. E. (1992). Activation of the Hippocampus in Normal Humans: A Functional Anatomical Study of Memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 89, 1837–1841.

- Steinmetz, J. E., Lavond, D. G., Ivkovich, D., Logan, C. G. & Thompson, R. F. (1992). Disruption of Classical Eyelid Conditioning After Cerebellar Lesions: Damage to a Memory Trace System or a Simple Performance Deficit? *The Journal of Neuroscience*, 12(11), 4403–4426.
- Steuber, V. & Willshaw, D. (2004). A Biophysical Model of Synaptic Delay Learning and Temporal Pattern Recognition in a Cerebellar Purkinje Cell. *Journal of Computational Neuroscience*, 17, 149–164.
- Strange, B. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (1999). Segregating the Functions of Human Hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 96, 4034–4039.
- Takatsuki, K., Kawahara, S., Mori, H., Mishina, M. & Kirino, Y. (2002). Scopolamine Impairs Eyeblick Conditioning in Cerebellar LTD-Deficient Mice. *NeuroReport*, 13(1), 159–162.
- Talairach, J. & Tournaux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme.
- Tarkiainen, A., Helenius, P., Hansen, P. C., Cornelissen, P. L. & Salmelin, R. (1999). Dynamics of Letter String Perception in the Human Occipitotemporal Cortex. *Brain*, 122, 2119–2131.
- Tesche, C. D. (1997). Non-Invasive Detection of Ongoing Neuronal Population Activity in Normal Human Hippocampus. *Brain Research*, 749, 53–60.
- Tesche, C. D. & Karhu, J. J. T. (1997). Somatosensory Evoked Magnetic Fields Arising From Sources in the Human Cerebellum. *Brain Research*, 744, 23–31.
- Tesche, C. D. & Karhu, J. J. T. (2000). Anticipatory Cerebellar Responses During Somatosensory Omission in Man. *Human Brain Mapping*, 9, 119–142.
- Tesche, C. D., Karhu, J. J. T. & Tissari, S. O. (1996). Non-Invasive Detection of Neuronal Population Activity in Human Hippocampus. *Cognitive Brain Research*, 4, 39–47.
- Thompson, R. F. (1986). The Neurobiology of Learning and Memory. *Science*, 233, 941–947.
- Thompson, R. F. (1991). Are Memory Traces Localized or Distributed? *Neuropsychologia*, 29, 571–582.
- Thompson, R. F., Berger, T. W. & Madden IV, J. (1983). Cellular Processes of Learning and Memory in the Mammalian CNS. *Annual Review of Neuroscience*, 6, 447–491.

- Thompson, R. F., Clark, G. A., Donegan, N. H., Lavond, D. G., Madden IV, J., Mammounas, L. A., Mauk, M. D. & McCormick, D. A. (1984). Neuronal Substrates of Basic Associative Learning. In L. R. Squire & N. Butters (Hrsg.), *Neuropsychology of Memory* (Kap. 39, S. 417–423). New York: The Guildford Press.
- Thompson, R. F. & Krupa, D. J. (1994). Organization of Memory Traces in the Mammalian Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 17, 519–549.
- Tolman, E. C. (1949). There is More Than One Kind of learning. *Psychological Review*, 56, 144–155.
- Tulving, E. (1985). How Many Memory Systems Are There? *American Psychologist*, 40, 385–398.
- Vaitl, D. & Hamm, A. O. (1998). Assoziationslernen: Klassisches Konditionieren. In F. Rösler (Hrsg.), *Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 2, S. 47–94). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Voogd, J. & Glickstein, M. (1998). The Anatomy of the Cerebellum. *Trends in Neuroscience*, 21, 370–375.
- Vossel, G. & Zimmer, H. (1998). Psychophysiologie. In H. Selg & D. Ulich (Hrsg.), *Grundriss der Psychologie. Band 4*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Wallenstein, G. V., Eichenbaum, H. & Hasselmo, M. E. (1998). The Hippocampus as an Associator of Discontiguous Events. *Trends in Neuroscience*, 21, 317–323.
- Walter, B., Blecker, C., Kirsch, P., Sammer, G., Schienle, A., Stark, R. & Vaitl, D. (2003). MARINA: An Easy to Use Tool for the Creation of MAsks. *NeuroImage*, 19(2), CD-ROM.
- Watson, J. B. & Rayner, R. (1920). Conditioned Emotional Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3, 1–14.
- Welsh, J. P. & Harvey, J. A. (1989). Cerebellar Lesions and the Nictitating Membrane Reflex: Performance Deficits of the Conditioned and Unconditioned Response. *The Journal of Neuroscience*, 9(1), 299–311.
- Welzl, H. (1996). Analyse des Verhaltens. In H. Markowitsch (Hrsg.), *Grundlagen der Neuropsychologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Kap. 3, S. 181–250). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Woodruff-Pak, D. S., Finkbiner, R. G. & Sasse, D. K. (1990). Eyeblink Conditioning Discriminates Alzheimer's Patients From Non-Demented Aged. *NeuroReport*, 1, 45–49.

- Woodruff-Pak, D. S., Lavond, D. G. & Thompson, R. F. (1985). Trace Conditioning: Abolished by Cerebellar Nuclear Lesions but Not Lateral Cerebellar Cortex Aspirations. *Brain Research*, 348, 249–260.
- Woodruff-Pak, D. S. & Sheffield, J. B. (1987). Age Differences in Purkinje Cells and Rate of Classical Conditioning in Young and Older Rabbits. *Society for Neuroscience Abstracts*, 13, 441.
- Worsley, K. J., Marrett, P., Neelin, A. C., Friston, K. & Evans, A. C. (1996). A Unified Statistical Approach for Determining Significant Signals in Images of Cerebral Activation. *Human Brain Mapping*, 4, 58–73.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J. & Glickstein, M. (1985a). Classical Conditioning of the Nictitating Membrane Response of the Rabbit. I. Lesions of the Cerebellar Nuclei. *Experimental Brain Research*, 60, 87–98.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J. & Glickstein, M. (1985b). Classical Conditioning of the Nictitating Membrane Response of the Rabbit. II. Lesions of the Cerebellar Cortex. *Experimental Brain Research*, 60, 99–113.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J. & Glickstein, M. (1985c). Classical Conditioning of the Nictitating Membrane Response of the Rabbit. *Experimental Brain Research*, 60, 114–126.
- Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. (1999). *Psychologie*. Berlin: Springer Verlag.

Anhang

Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs für die Probanden beider Studien

Studie 1: ‘Erkenner’				‘Nichterkenner’		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	50,2 %	27,1 %	7,0 - 95,0 %	26,6 %	23,4 %	5,0 - 77,0 %
CS– (Akq.)	15,6 %	16,5 %	1,0 - 56,0 %	17,6 %	12,7 %	3,0 - 36,0 %
CS+ (Ext.)	12,1 %	10,2 %	1,0 - 32,0 %	9,4 %	6,3 %	4,0 - 21,0 %
CS– (Ext.)	11,0 %	7,9 %	0,0 - 27,0 %	12,4 %	7,7 %	0,0 - 27,0 %

Studie 2: ‘Erkenner’				‘Nichterkenner’		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	64,2 %	21,0 %	26,0 - 90,0 %	41,6 %	27,1 %	2,0 - 80,0 %
CS– (Akq.)	15,5 %	15,7 %	0,0 - 52,0 %	19,4 %	12,0 %	6,0 - 40,0 %
CS+ (Ext.)	26,6 %	19,1 %	4,0 - 56,0 %	38,0 %	12,4 %	20,0 - 56,0 %
CS– (Ext.)	15,5 %	14,8 %	2,0 - 52,0 %	25,2 %	23,1 %	0,0 - 64,0 %

Tabelle 14.1: Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs auf die Darbietung von CS+ und CS–, berechnet getrennt für die 22 ‘Erkenner’ und die 8 ‘Nichterkenner’ von Studie 1 (oben) sowie die 16 ‘Erkenner’ und 14 ‘Nichterkenner’ von Studie 2 (unten). MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs für die Probanden beider Studien in Abhängigkeit des Paradigmas

delay:						
‘Erkenner’				‘Nichterkenner’		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	45,3 %	22,9 %	7,0 - 80,0 %	30,4 %	14,8 %	11,0 - 60,0 %
CS– (Akq.)	11,1 %	9,4 %	0,0 - 28,0 %	19,9 %	9,0 %	6,0 - 35,0 %
CS+ (Ext.)	16,6 %	19,0 %	1,0 - 56,0 %	27,0 %	27,0 %	5,0 - 56,0 %
CS– (Ext.)	9,5 %	8,0 %	0,0 - 28,0 %	23,0 %	23,0 %	8,0 - 56,0 %

trace:						
‘Erkenner’				‘Nichterkenner’		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	64,4 %	25,3 %	11,0 - 95,0 %	39,4 %	34,1 %	2,0 - 80,0 %
CS– (Akq.)	19,7 %	19,8 %	0,0 - 56,0 %	17,3 %	14,9 %	3,0 - 40,0 %
CS+ (Ext.)	17,8 %	11,8 %	1,0 - 44,0 %	23,6 %	17,9 %	4,0 - 48,0 %
CS– (Ext.)	15,4 %	12,5 %	0,0 - 52,0 %	16,0 %	20,3 %	0,0 - 64,0 %

Tabelle 14.2: Angaben über den durchschnittlichen Prozentsatz an CRs auf die Darbietung von CS+ und CS– in beiden Studien, berechnet getrennt für die 15 ‘Erkenner’ und die 9 ‘Nichterkenner’ der verzögerten Konditionierung (oben) sowie die 16 ‘Erkenner’ und die 9 ‘Nichterkenner’ der Spurenkonditionierung (unten). Für 11 Probanden liegen keine EOG-Daten vor. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Angaben über die durchschnittlichen Latenzen für die Probanden von Studie 1

Rechtes Cerebellum				Linkes Cerebellum		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	178,67	75,31	80,00 - 410,00	207,33	127,30	67,50 - 575,00
CS- (Akq.)	159,75	91,54	75,00 - 590,00	179,25	100,12	80,00 - 637,50
CS+ (Ext.)	182,75	93,53	65,00 - 482,50	155,50	77,92	22,50 - 475,00
CS- (Ext.)	181,67	136,14	7,50 - 612,50	174,17	83,59	50,00 - 427,50

Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	220,50	139,92	80,00 - 642,50	238,33	140,45	95,00 - 680,00
CS- (Akq.)	189,00	89,65	10,00 - 495,00	228,75	148,52	45,00 - 652,50
CS+ (Ext.)	230,08	167,10	10,00 - 667,50	318,08	167,73	40,00 - 657,50
CS- (Ext.)	229,92	138,05	25,00 - 605,00	262,67	157,31	52,50 - 682,50

Tabelle 14.3: Angaben über die durchschnittlichen Latenzen (in ms) im Bereich von Cerebellum (oben) und Hippocampus (unten) nach Darbietung von CS+ und CS-, berechnet für die 30 Probanden von Studie 1. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Angaben über das durchschnittliche Ausmaß an Aktivierung für die ‘Erkenner’ von Studie 1

Rechtes Cerebellum				Linkes Cerebellum		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	15,24	6,13	7,93 - 32,65	16,01	7,61	4,82 - 42,17
CS- (Akq.)	15,86	4,93	9,25 - 23,60	14,61	4,37	8,44 - 23,09
CS+ (Ext.)	18,15	6,23	9,44 - 34,51	16,01	3,88	8,45 - 25,08
CS- (Ext.)	18,34	8,93	8,15 - 41,14	17,64	5,76	7,43 - 28,00

Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	25,58	10,09	8,87 - 58,62	24,22	9,67	10,18 - 49,72
CS- (Akq.)	25,58	7,65	13,19 - 39,71	21,12	6,81	12,68 - 35,40
CS+ (Ext.)	25,18	7,90	10,38 - 40,62	22,00	7,46	12,57 - 34,93
CS- (Ext.)	25,03	8,10	13,80 - 38,04	22,15	6,25	14,62 - 37,74

Tabelle 14.4: Angaben über das durchschnittliche Ausmaß an Aktivierung (in nAm) im Bereich von Cerebellum (oben) und Hippocampus (unten) nach Darbietung von CS+ und CS-, berechnet für die 22 ‘Erkenner’ von Studie 1. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.

Angaben über das durchschnittliche Ausmaß an Aktivierung für die ‘Nicht-
kenner’ von Studie 1

Rechtes Cerebellum				Linkes Cerebellum		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	13,74	4,10	8,58 - 21,69	12,55	3,51	7,60 - 17,33
CS- (Akq.)	13,03	4,84	7,95 - 22,01	12,24	4,43	4,88 - 17,46
CS+ (Ext.)	12,30	3,33	6,58 - 17,66	13,59	5,05	5,83 - 22,55
CS- (Ext.)	15,25	5,05	10,35 - 23,17	14,56	4,97	8,33 - 22,96

Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Stimulus	MW	SD	Min - Max	MW	SD	Min - Max
CS+ (Akq.)	16,82	7,47	6,05 - 28,24	18,14	4,10	12,35 - 25,77
CS- (Akq.)	18,19	7,13	8,34 - 26,33	18,99	5,24	11,04 - 24,91
CS+ (Ext.)	18,55	7,18	10,46 - 30,61	17,74	5,50	11,30 - 27,54
CS- (Ext.)	19,59	10,98	9,21 - 38,52	19,03	7,84	7,49 - 30,43

Tabelle 14.5: Angaben über das durchschnittliche Ausmaß an Aktivierung (in nAm) im Bereich von Cerebellum (oben) und Hippocampus (unten) nach Darbietung von CS+ und CS-, berechnet für die 8 ‘Nichtkenner’ von Studie 1. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum.